



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

FARMACOTERAPIA DA DOR NO DOENTE ONCOLÓGICO

Trabalho submetido por
Fátima Alexandra Martos Evangelista
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

novembro de 2016



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

FARMACOTERAPIA DA DOR NO DOENTE ONCOLÓGICO

Trabalho submetido por
Fátima Alexandra Martos Evangelista
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Dr.^a Nadine Ribeiro

novembro de 2016

Matar o sonho é matarmo-nos. É mutilar a nossa alma. O sonho é o que temos de realmente nosso, de impenetravelmente e inexpugnavelmente nosso.

Fernando Pessoa, Livro do Desassossego

Agradecimentos

À minha orientadora, Dr.^a Nadine Ribeiro, por toda a disponibilidade, profissionalismo e capacidade de ultrapassar os obstáculos para mim intransponíveis, no decorrer deste trabalho. Acima de tudo por me inspirar a ambicionar mais e querer melhor nesta profissão.

A todos os meus amigos, que, longe ou perto me apoiaram e tornaram todo o meu percurso mais simples e feliz. Agradeço-vos toda a amizade e academismo, levo-vos comigo para a vida.

À Mariana Moreira pelos últimos 5 anos. Pelo apoio incondicional, carinho e pela enorme cumplicidade que fomos conquistando. Sou-te grata por me ensinares o significado da palavra “calma” e por me contagiares com a mesma quando mais necessito. Sei que a “Egas” me apresentou uma irmã que nunca tive.

Ao meu irmão, por toda a paciência, por todas as memórias criadas em conjunto, em última instância, por me ter feito crescer a aprender o que é partilhar.

Ao João, por tudo. Pelo amor, pelo carinho, pelo cuidado, pela partilha... Por saber que posso contar sempre com o é “muito mais do que isso”. E isso acalma-me e basta-me.

Aos meus pais não existem palavras suficientes nem dignas para expressar o meu agradecimento e o que significam para mim. Agradeço-vos por todo o esforço feito para me proporcionarem a melhor educação possível, por todo o amor e carinho que me deram, e não menos importante, por serem para mim a personificação de carácter e altruísmo. Obrigada por me inspirarem e serem os meus ídolos. Esta “pequenina vitória” minha é em grande responsabilidade vossa e partilho-a convosco.

A esta Academia, a que nos últimos 6 anos chamei de casa.

Resumo

A Organização Mundial de Saúde (OMS) identificou a dor oncológica como um problema de saúde global. O cancro consiste numa condição multifacetada complexa, que afeta todas as dimensões da vida de um indivíduo que sofra desta patologia. De todos os sintomas subsequentes a esta doença, a dor é apontada como um dos mais importantes. A prevalência da dor oncológica é de 33% após a submissão a tratamento anticancerígeno, de 59% durante esse mesmo tratamento e de 64% em doentes com metástases, que se encontrem num estado da doença avançado ou terminal. Têm sido feitos esforços para contrariar esta realidade através de formulação de *guidelines* e criação de programas educacionais para um melhor controlo e tratamento da dor oncológica. O tratamento da dor oncológica baseia-se principalmente numa abordagem farmacoterapêutica definida em *guidelines* desenvolvidas pela OMS, que têm vindo a ser melhoradas e complementadas ao longo dos anos. É crucial que o profissional de saúde conheça as propriedades farmacológicas fundamentais dos múltiplos fármacos disponíveis para o alívio da dor oncológica, bem como os potenciais efeitos adversos que podem decorrer da sua própria utilização. O objetivo do presente trabalho consiste em rever e compilar alguma da informação sobre esta temática, que se considerou importante para a atividade do farmacêutico na oncologia.

Palavras-chave: Dor, dor oncológica, OMS, tratamento da dor oncológica, opióides

Abstract

The World Health Organization (WHO) identifies cancer pain as a global health problem. Cancer is considered a complex multifaceted condition that affects every part of an individual's life, suffering from this condition. From all subsequent symptoms of this disease, pain is seen as one of the most important. The prevalence of cancer pain is 33% after submission to anticancer treatment, 59% during the anticancer treatment and 64% in patients with metastases that are in a state of advanced or terminal illness. Efforts have been made to antagonize this reality through the formulation of guidelines and creating educational programs for better control and treatment of cancer pain. The treatment of cancer pain is mostly based on a therapeutic approach based on guidelines developed by WHO, which have been improved and adjusted over the years. It is crucial that healthcare providers have the knowledge of basic pharmacological properties inherent in the multiple drugs available, in order to be used both in the relief of cancer pain as in the potential adverse effects that may arise from their own use. The objective of this study is to review and compile some of the information on this subject considered important for the pharmacist activity in oncology.

Keywords: Pain, cancer pain, WHO, cancer pain treatment, opioids

Índice Geral

Resumo	1
Abstract	3
Índice Geral.....	5
Índice de Figuras	9
Índice de Tabelas	11
Lista de Abreviaturas.....	13
I. Introdução	17
II. Dor Oncológica.....	19
2.1. Epidemiologia	19
2.2. Fisiologia da Dor.....	22
2.3. Classificação da dor.....	24
2.3.1. Dor nociceptiva.....	24
2.3.1.1. Etiologia da dor Nociceptiva	25
2.3.2. Dor neuropática	29
2.3.2.1. Etiologia da Dor Neuropática	29
2.3.3. Dor Irruptiva	31
2.4. Avaliação da Dor	32
III. Tratamento de Dor Oncológica	35
3.1. Guidelines para a Dor Oncológica.....	37
3.2. Escada analgésica da Organização Mundial de Saúde	38

3.2.1. Degrau 1 – Dor ligeira	39
3.2.2. Degrau 2 – Dor moderada	44
3.2.3. Degrau 3 – Dor Grave	49
3.3. Efeitos adversos opióides	59
3.4. Utilização prática dos fármacos opióides na prática clínica.....	62
3.4.1. Seleção do fármaco e via de administração.....	62
3.4.2. Individualização da dose	65
3.4.3. Rotação dos opióides	67
3.4.4. Utilização de fármacos analgésicos coadjuvantes	69
3.4.5 Controlo da dor irruptiva	71
IV. Conclusões	73
Bibliografia.....	75

Índice de Figuras

Figura 1. Interação entre as principais moléculas pró-inflamatórias presentes no microambiente tumoral e o neurónio aferente sensitivo primário.....	26
Figura 2. Diagrama explicativo das principais causas da dor neuropática oncológica.	29
Figura 3. Representação da escala visual analógica, da escala de avaliação verbal e da escala de avaliação numérica.....	34
Figura 4. Representação esquemática do circuito inibição no sistema nervoso e possíveis alvos da atividade analgésica.	36
Figura 5. Escada analgésica da OMS para o controlo da dor oncológica	39

Índice de Tabelas

Tabela 1. Classificação dos fármaco opióides.....	46
Tabela 2. Efeitos adversos principais consequentes à terapêutica opióide.....	60
Tabela 3. Taxas de conversão para a rotação de fármacos opióides mais utilizados e respectivas apresentações.	68
Tabela 4. Principais classes de medicamentos adjuvantes na terapêutica da dor	70

Lista de Abreviaturas

AINE - Anti-inflamatórios não esteróides

APED - Associação Portuguesa do estudo da dor

APS - *American Pain Society*

ASIC - Canal de ião ácido-sensível

BK - Bradicinina

CIPN - neuropatia periférica induzida pela quimioterapia

COX - Ciclooxigenase

CYP2D6 - Citocromo P450 2D6

CYP3A4- Citocromo P450 3A4

DHC - Dihidrocodeína

EAN - Escalas de avaliação numérica

EAV - Escalas de avaliação verbal

ESMO - *European Society for Medical Oncology*

ET-1 - Endotelina-1

ET_AR - Recetor da endotelina-A

ET_BR - Recetor da endotelina-B

EVA - Escalas visuais analógicas

GABA - Ácido gama-aminobutírico

H⁺ - Protões

H3G - Hidromorfona-3-glucoronídeo

H6G - Hidromorfona-6-glucoronídeo

HZ - Herpes zóster

IASP - *International Association for the Study of Pain*

M3G - Morfina-3-glucorínídeo

M6G - Morfina-6-glucorínídeo

NCCN - *National Comprehensive Cancer Network*

NE - Noradrenalina

NGF - Fator de Crescimento Nervoso

NMDA - Recetor n-metil-d-aspartato

OMS - Organização Mundial de Saúde

OPRM-1 - Recetor opióide μ -1

OTC - “*over-the-counter*”

PAG - Substância cinzenta periaquedutal

PET - Tomografia com emissão de positrões

PG - Prostaglandina

PGE₂ - Prostaglandina E₂

RVM - Medula rostral ventromedial

TCA - Antidepressivo tricíclico

TNF- α - Fator de necrose tumoral – α

TNF- α - Fator de Necrose Tumoral- α

TR1PV1 - Recetor potencial transitório vanilóide

T_RKA - Recetor tirosina-quinase

I. Introdução

O cancro é uma condição multifacetada complexa, que afeta todas as dimensões da vida de um indivíduo que sofra desta patologia. De todos os sintomas subsequentes a esta doença, a dor é apontada como um dos mais importantes (Schug & Chandrasena, 2015).

A dor, segundo a *International Association for the Study of Pain* (IASP, 2012), é caracterizada por uma experiência desagradável que envolve tanto uma dimensão sensorial como emocional, associada a uma lesão concreta ou potencial dos tecidos ou proveniente dessa mesma lesão. Sendo um dos sintomas responsável por causar ou exacerbar também outros sintomas da doença oncológica, é dos mais temidos, tendo um impacto profundamente negativo sobre a qualidade de vida do doente, interferindo até com a capacidade funcional do próprio indivíduo (Goodwin, Bruera, & Stockler, 2014; Portenoy, 2011).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) identificou a dor oncológica como um problema de saúde global (“Access to Controlled Medications Programme,” 2007).

Dos doentes com patologia oncológica, mais de 90% experienciaram dor em algum momento da sua doença e mais de metade dos doentes classificam a sua dor como subtratada. Valores preocupantes, pois a dor por aliviar tem impacto na da qualidade de vida do doente e influencia profundamente a habilidade do doente para suportar o tratamento, regressar a um estado saudável como um sobrevivente de cancro ou mesmo obter uma morte descansada (van den Beuken-van Everdingen et al., 2007; Vardy & Agar, 2014).

O tratamento da dor oncológica baseia-se principalmente numa abordagem farmacoterapêutica definida em *guidelines* desenvolvidas pela OMS, que têm vindo a ser melhoradas e complementadas ao longo dos anos (Schug & Chandrasena, 2015).

Como tal, é crucial que o profissional de saúde tenha o conhecimento das propriedades farmacológicas fundamentais dos múltiplos fármacos disponíveis, para o alívio da dor oncológica, bem como os potenciais efeitos adversos que podem decorrer da sua própria utilização (Cleary, 2007).

O objetivo deste trabalho consiste na revisão e compilação de informação que se considerou importante para potenciar a atividade do farmacêutico clínico no sector da

oncologia, por forma a otimizar os resultados em saúde da dor associada ao doente oncológico, que erroneamente tem sido encarada e tratada vulgarmente como outro síndrome doloroso.

Dor Oncológica

2.1. Epidemiologia

A prevalência da dor oncológica é de 33% após a submissão a tratamento anticancerígeno, de 59% durante esse mesmo tratamento e de 64% em doentes com metástases, que se encontrem num estado da doença avançado ou terminal (Ballantyne, 2012; Ripamonti, Santini, Maranzano, Berti, & Roila, 2012).

A localização e o tipo de Cancro vai influenciar a variação na probabilidade de experienciar dor. Existe uma prevalência elevada em tipos específicos de cancro, sendo que há uma maior incidência da dor de 44% no cancro pancreático e 40% no cancro da cabeça e do pescoço. Doentes com linfomas ou leucemias terão também maior probabilidade de sofrer de dor, tanto nos seus últimos meses de vida (83% dos doentes) como aquando do diagnóstico da patologia e durante o respetivo tratamento (Ripamonti et al., 2012; Schug & Chandrasena, 2015).

Temos de ter também em conta o ambiente em que o doente oncológico se insere, pois a prevalência da dor oncológica em países em desenvolvimento é maior devido a um diagnóstico da doença mais tardio e pela existência de elevados entraves no acesso à terapêutica opióide (Breivik et al., 2009).

Aproximadamente metade dos doentes diagnosticados com cancro são sub-tratados na sua dor. Estes valores são confirmados por estudos recentes desenvolvidos na Europa, em que para os diferentes tipos de síndromes da dor presentes na doença oncológica não há uma adequação do tratamento em 58 a 82,3% dos casos (Ripamonti et al., 2012).

Têm sido feitos esforços para contrariar esta realidade através de formulação de *guidelines* e criação de programas educacionais para um melhor controlo e tratamento da dor oncológica (Ripamonti et al., 2012).

No entanto, o controlo inadequado da dor continua a ser um problema de saúde pública relevante já que com o uso de todas estas ferramentas deveria haver um alívio da dor superior a 90%. Valores que não se verificam pois, atualmente, a dor nos doentes oncológicos varia entre 62 a 86% em doentes com doença avançada, 24 a 60% naqueles que se encontram a receber tratamento e 26 a 35% nos sobreviventes de cancro. Dados

que não são substancialmente diferentes dos que se verificavam trinta anos atrás (Paice & Von Roenn, 2014).

Torna-se essencial identificar as razões para estes números, de forma a que se tomem medidas de correção que resultem numa melhoria dos cuidados de saúde dirigidos ao tratamento da dor e que tenham um valor acrescentado para os doentes oncológicos. As crenças do doente, como o medo de dependência, receio de sofrer efeitos adversos à terapêutica analgésica, entendimento erróneo de que a existência de dor está inevitavelmente associada à doença oncológica ou mesmo a convicção de que o tratamento da doença oncológica é mais importante que o tratamento da dor, são alguns dos fatores que contribuem para que não seja conseguido um controlo adequado da dor (Cohen et al., 2008).

O sistema de saúde e os prestadores de cuidados de saúde têm, também, um papel importante no controlo da dor. A ignorância de como lidar corretamente com a dor por parte dos médicos e enfermeiros, a avaliação inadequada e errónea da dor, a prescrição inadequada da terapêutica e o medo que os profissionais de saúde apresentam de que essa mesma terapêutica cause dependência são alguns dos motivos que têm de ser revistos para se obterem melhores cuidados da dor. Fatores institucionais são também relevantes: erros na referenciação para a especialidade, a baixa disponibilidade ou inexistência da terapêutica acertada (particularmente opióides) e uma alocação errada dos fundos governamentais atribuídos aos cuidados paliativos (Paice & Ferrell, 2011; Schug & Chandrasena, 2015).

O incorreto tratamento da dor provocada por esta patologia, ou mesmo um desprezo da terapêutica por completo, é bastante comum em doentes que sofrem de cancro, havendo poucas evidências de melhorias consideráveis nesta área (Goodwin et al., 2014).

Concluimos que a dor causada pela doença oncológica é uma questão importante nos sistemas de saúde globais, se considerarmos que existem aproximadamente 10 milhões de novos casos por ano de cancro e que desses mesmos 20 a 50% irá experienciar dor como um sintoma (Schug & Chandrasena, 2015).

Não foi possível encontrar dados sobre a prevalência da dor oncológica em Portugal. No entanto, sabemos que a incidência de novos casos de tumores malignos tem vindo a

aumentar. Entre 2009 e 2010 assistiu-se a um aumento de 4% dos casos registados em Portugal (Miranda & Portugal, 2016).

Em Portugal existe legislação no que diz respeito ao controlo da dor oncológica moderada a forte.

O Despacho nº10 279/2008, de 11 de março, publicado em Diário da República, 2ª Série, nº 69, de 8 de abril de 2008, definiu as condições de dispensa e utilização de medicamentos opióides prescritos para o tratamento da dor oncológica moderada a forte. Por considerar-se existir interesse público na maior acessibilidade do doente oncológico à medicação para a dor, foi atribuída a comparticipação pelo escalão A (95%) aos medicamentos opióides, quando prescritos para o tratamento da dor oncológica moderada a forte, ao invés do escalão C onde se encontravam anteriormente. O supramencionado despacho foi sucessivamente alterado por novos despachos, sendo que o mais recente é o Despacho nº 57/2014.

Foi publicado também, em Diário da República, o anexo com as substâncias farmacológicas que beneficiam de regime especial de comparticipação que se destinam ao mesmo fim terapêutico relacionadas com a dor oncológica. São os analgésicos estupefacientes: buprenorfina, fentanil, hidromorfona, tapentadol e morfina.

2.2. Fisiologia da Dor

A dor no doente oncológico pode ter diferentes origens. Pode estar relacionada com a patologia oncológica resultante do próprio crescimento do tumor, de uma invasão ou compressão dos tecidos pela massa tumoral, derivar da terapêutica anticancerígena (quimioterapia e radioterapia), ou por outros motivos, normalmente relacionados com a idade. Exemplos deste últimos são patologias associadas à idade como, a lombalgia crónica ou a osteoporose (Paice & Ferrell, 2011).

Apesar das causas da dor oncológica ainda não serem claras, a existência de alguns modelos experimentais referentes a esta dor permitiu investigação aprofundada e que fossem desvendados alguns dos processos neuropatológicos induzidos pela doença oncológica (Schmidt, Hamamoto, Simone, & Wilcox, 2010).

No sistema nervoso, não existe um mecanismo direto ou simples para a ocorrência de dor. Na verdade, a experiência da dor é o resultado final de uma complexa rede de processamento de informação, entre a área da massa tumoral e a medula espinal e posteriormente o cérebro, tendo início com a ocorrência de um estímulo nódico. Este estímulo nocivo vai desencadear uma série de eventos eletroquímicos, desde a transdução e a transmissão, até à percepção da sensação dolorosa (Moffat & Rae, 2011; Schmidt et al., 2010).

A primeira etapa deste processo consiste na transdução. Nesta primeira fase existem neurónios aferentes sensitivos primários fisiologicamente especializados para a receção da energia de um estímulo nódico no tecido lesado e conversão em atividade electrofisiológica (Moffat & Rae, 2011).

Estes neurónios aferentes sensitivos podem ser divididos em duas principais categorias, de acordo com a constituição das fibras neles presentes, existindo as fibras mielinizadas A e as fibras de diâmetro menor não mielinizadas C. As fibras de maior diâmetro e mielinizadas A- β são responsáveis, na sua maioria das vezes, pela condução de estímulos inócuos que são feitos na pele, articulações ou músculos. Contudo, as fibras de menor diâmetro não mielinizadas C e as parcialmente mielinizadas A- δ são os referidos neurónios sensitivos especializados para a receção do estímulo nódico, denominados por nociceptores. Quando um estímulo nociceptivo é aplicado, os nociceptores A δ são responsáveis pela dor aguda imediata, a qual é seguida por uma dor

mais difusa provocada pela ativação dos nociceptores C, de condução mais lenta (Coordenador, Manuel Caseiro, & Manuel Castro Lopes Fisiopatologia da Dor José Manuel Castro Lopes Biblioteca da Dor Coordenador, n.d.).

Os nociceptores localizam-se nas extremidades dos nervos periféricos que se encontram na maioria dos tecidos e órgãos do organismo. Constituem a principal porta de entrada da transmissão de informação sensitiva dos tecidos periféricos para a medula espinal. A sua principal função é detetar e converter os estímulos nocivos mecânicos (deformação mecânica), térmicos (calor excessivo) e químicos (existência de diversas moléculas inflamatórias no microambiente celular) em sinais electroquímicos para serem posteriormente transmitidos ao sistema nervoso central (Mantyh, Clohisy, & Koltzenburg, 2002; Moffat & Rae, 2011).

Na segunda etapa, a transmissão, a informação nociceptiva recolhida é convertida em estímulos elétricos e transmitida ao tronco cerebral e tálamo, através da medula espinal. De forma mais pormenorizada, os neurónios aferentes sensitivos primários convergem com os neurónios secundários na medula espinal e estes dirigem-se ascendentemente até ao cérebro através dos feixes espinotalâmicos. Estes sinais elétricos ascendem através de dois percursos principais – o trato espinotalâmico e a coluna vertebral (Mantyh et al., 2002; Moffat & Rae, 2011; Raphael et al., 2010).

De seguida, ocorre a etapa final na transmissão da dor, a perceção. Esta ocorre quando os sinais dolorosos chegam às regiões mais altas do cérebro, culminando no córtex cerebral. A projeção dos sinais elétricos do tálamo para o córtex cerebral vai permitir que o indivíduo tenha perceção da sua dor, possibilitando a resposta afetiva à mesma. Estudos que utilizaram tomografia com emissão de positrões (PET) e imagens de ressonância magnética, mostraram mudanças na oxigenação do sangue nas áreas do córtex cerebral identificadas para a função nociceptora. A ativação de diferentes córtices cerebrais, revela difusa atividade cerebral, o que nos leva a concluir que a natureza da dor é bastante complexa envolvendo componentes afetivos, autónomos, discriminadores e motores (Moffat & Rae, 2011).

Em resposta a todo este mecanismo, existe a modulação do estímulo nociceptivo. Este mecanismo de feedback consiste em amplificar ou diminuir o sinal elétrico resultando, respetivamente, na diminuição ou aumento da sensação de dor. É um circuito modulador descendente em que um novo sinal elétrico tem origem nos neurónios de

diversas áreas do cérebro (o hipotálamo, o córtex e substância cinzenta do tronco cerebral) convergindo na medula espinal e produzindo efeitos inibitórios ou efeitos excitatórios sobre a transmissão de informação nociceptiva. Estes efeitos podem localizar-se nos nociceptores nos neurónios aferentes sensitivos (mecanismo pré-sináptico), facilitando ou diminuindo a libertação dos neurotransmissores no microambiente lesado ou atuando sobre os neurónios na medula espinal que correspondem aos neurónios aferentes secundários (mecanismo pós-sináptico). Todo este processo evita a excitação dos nociceptores e transmissão de impulso elétrico para a medula espinal, evitando um novo início do processo da dor (Moffat & Rae, 2011).

De entre os neurotransmissores envolvidos na modulação descendente, a calcitonina, endotelina, histamina, glutamato, substância P e prostaglandina são os neurotransmissores responsáveis pela amplificação do sinal nervoso. Já a inibição ocorre através da secreção dos neurotransmissores inibitórios como o ácido gama-aminobutírico (GABA), os opióides endógenos, a serotonina e a adrenalina (Moffat & Rae, 2011; Raphael et al., 2010).

2.3. Classificação da dor

A dor oncológica é multifacetada, não existindo nenhuma classificação que consiga verdadeiramente categorizá-la de forma rígida (Christo & Mazloomdoost, 2008).

No entanto, segundo a Associação Portuguesa do estudo da dor (APED, 2012) existe uma tentativa de classificar a dor segundo a sua fisiopatologia, a sua duração e intensidade.

2.3.1. Dor nociceptiva

A dor nociceptiva é definida como a “dor que deriva de tecido não neurológico danificado devido à ativação de nociceptores”. Resulta da estimulação direta dos nociceptores ou da sua aumentada sensibilidade aos processos inflamatórios presentes no organismo, como lesões das estruturas somáticas e viscerais. É normalmente proporcional ao grau de ativação do nociceptor (Auret & Schug, 2013; Christo & Mazloomdoost, 2008; Schug & Chandrasena, 2015).

Os nociceptores estão presentes na pele, órgãos, músculos e tecido conjuntivo, deste modo na dor nociceptiva estão incluídos dois domínios principais, a dor somática e a dor visceral. A dor descrita como uma dor bem localizada, aguda e latejante é

provavelmente uma dor nociceptiva somática e deriva da ativação dos nociceptores presentes nos tecidos moles e tecidos ósseos, normalmente depois de procedimentos cirúrgicos ou a partir de metástases ósseas. A dor nociceptiva visceral é frequentemente descrita como mais difusa, dando a sensação de cólicas. Esta é secundária a lesões nos órgãos internos por compressão ou invasão do tumor ao trato gastrointestinal ou pâncreas, por exemplo. (Christo & Mazloomdoost, 2008; Swarm et al., 2010).

2.3.1.1. Etiologia da dor Nociceptiva

A sensibilização dos nociceptores, no caso específico dos tumores ocorre porque o tumor tem na sua constituição, para além das células cancerígenas, células do sistema imunológico como os macrófagos, mastócitos, neutrófilos e células-T. Estas promovem a secreção de diversas moléculas pró-inflamatórias que, como mencionado acima, sensibilizam ou ativam diretamente os nociceptores. Alguns exemplos deste “*cocktail*” inflamatório secretado para o microambiente são as prostanglandinas E₂, o fator de necrose tumoral – α (TNF- α), fator de crescimento nervoso (NGF), a endotelina-1, as interleuquinas-1 e 6, fator de crescimento epidérmico, protões, entre outros (Mantyh et al., 2002; Schmidt et al., 2010).

No passado, fizeram-se progressos notáveis na tentativa de compreender de que forma os nociceptores detetavam os estímulos e quais as moléculas associadas a essa detecção. Concluiu-se que a detecção dos fatores libertados associados à inflamação é possível devido à existência de uma ampla gama de recetores na superfície dos nociceptores. A conjugação entre os mediadores inflamatórios e os respetivos recetores está dependente da despolarização de canais de iões de sódio e cálcio e irá resultar no início do processo da dor (Mantyh et al., 2002; Raphael et al., 2010; Vander, Sherman, & Luciano, 2001). Na figura 1 pode observar-se a interação entre os mediadores inflamatórios libertados pela massa tumoral e os neurónios aferentes sensitivos.

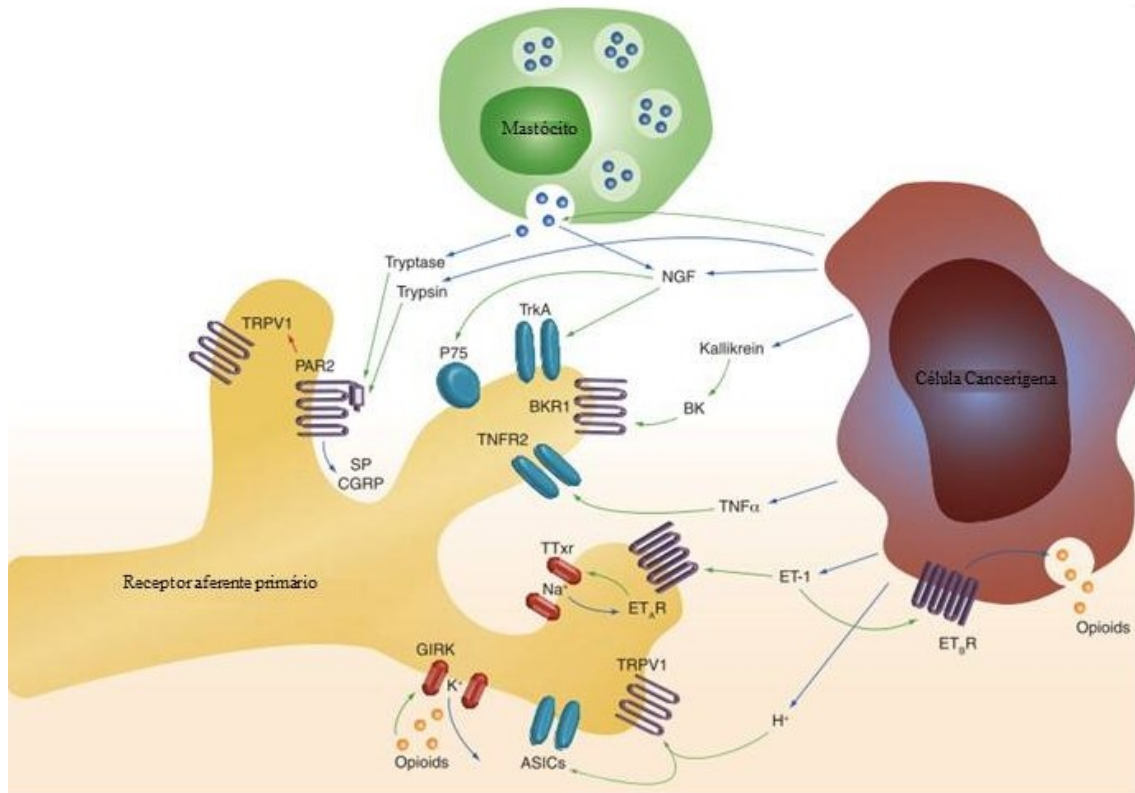


Figura 1 – Interação entre as principais moléculas pró-inflamatórias presentes no microambiente tumoral e o neurónio aferente sensitivo primário. Adaptado de Schmidt et al., 2010.

- Endotelina-1 (ET-1)

A Endotelina-1 (ET-1) é um péptido vasoativo potente responsável pela sensação de dor na doença oncológica. Este liga-se a dois recetores diferentes, o recetor da endotelina-A (ET_AR) e o recetor da endotelina-B (ET_BR). Ao ligar-se ao ET_AR nos neurónios sensitivos aferentes primários medeia a vasodilatação, a anti-apoptose, a mitogénese das células e a sensação de dor aguda, através da excitação das fibra C e fibra A- δ que sabemos ser as impulsionadoras do sinal elétrico. Os ET_BR localizam-se nos queratinócitos das células que rodeiam a massa tumoral, e aquando da ligação da ET-1 são responsáveis pela secreção de neurotransmissores opiídeos endógenos para o microambiente tumoral, β -endorfinas, que pelo contrário irão atuar nos neurónios periféricos atenuando a sensação de dor. Assim, o antagonismo do ET_AR e o agonismo dos ET_BR podem ter um efeito atenuante na dor oncológica e ser um fundamento base válido para a terapêutica da dor oncológica (Schmidt et al., 2010).

- Protões (H^+)

O ambiente intracelular e extracelular de um tumor tem um pH tipicamente ácido. A justificação para tal fenómeno reside na acumulação de metabolitos ácidos, devido às elevadas taxas metabólicas das constantes divisões celulares características das células tumorais, resultando na libertação de protões. A ligação dos protões aos respetivos recetores nos nociceptores, o recetor potencial transitório vanilóide (TRPV1) e o canal de ião ácido- sensível (ASIC), vai resultar numa ação nociceptora, excitando os neurónios sensitivos aferentes primários e transmitindo sinais de dor à medula espinal. Concluiu-se, então, que o bloqueio destes recetores vai atenuar a dor gerada (Mantyh et al., 2002; Schmidt et al., 2010).

- Bradicinina (BK)

A bradicinina (BK), tal como a ET-1, consiste num péptido vasoactivo que é secretado em alguns tipos de cancro. O cancro da próstata é um exemplo do tipo de cancro que estimula indiretamente a secreção de BK, através de uma secreção inicial aumentada de caliceína que irá resultar num aumento das concentrações celulares de BK. Estudos demonstraram que a utilização de um antagonista da BK não diminui a proliferação do tumor, atuando somente sobre a sensação de dor, ou seja, tem uma ação “puramente” antinociceptiva. Esta condição é essencial pois, ao estudarem-se os mecanismos aliviadores da dor resultantes do antagonismo da BK, suspeita-se que possam ser complicados por possíveis efeitos na proliferação das células cancerígenas (Mantyh et al., 2002; Schmidt et al., 2010).

- Fator de Crescimento Nervoso (NGF)

Na patologia oncológica, os neurónios sensitivos estão expostos a um aumento crónico da concentração deste fator. O fator de crescimento nervoso (NGF) é um fator de crescimento que, em situações normais, tem a função de estimular o crescimento e manter a integridade dos neurónios sensitivos aferentes. Os estímulos do NGF estão dependentes da afinidade deste fator ao seu recetor tirosina-quinase ($TrKA$). A ligação entre o NGF e o $TrKA$ vai facilitar a proliferação e invasão de múltiplos tipos de cancro (peito, próstata e pancreático) e sabe-se também, que tanto numa situação de patologia aguda como crónica, o aumento desta molécula inflamatória resulta numa situação de hiperalgesia (Mantyh et al., 2002; Schmidt et al., 2010).

A expressão aumentada de NGF para o microambiente celular medeia, também, outros processos que podem contribuir para a dor sentida – o aumento da concentração de NFG medeia a ligação da BK aos seus recetores nos neurónios sensitivos aferentes, TRPV1 e ASIC (Mantyh et al., 2002; Schmidt et al., 2010).

- Prostaglandinas E₂ (PGE₂)

As prostaglandinas (PG) são lípidos pró-inflamatórios que derivam das enzimas ciclooxigenase (COX). Existem duas isoformas da COX, a COX-1 e a COX-2. A primeira é expressada naturalmente, pela maioria dos tecidos, enquanto a COX-2 só é secretada em condições patológicas inflamatórias. As células cancerígenas e os macrófagos associados ao tumor induzem elevadas concentrações de COX-2, resultando em níveis elevados de PG. As PG são moléculas neurotransmissoras envolvidas no processo de excitação dos nociceptores e posterior desencadeamento da dor. A sua patogénese depende da ligação aos nociceptores a um recetor específico para as PG, o EP. A COX-2 é expressada também em situações de angiogénese e crescimento tumoral (Mantyh et al., 2002; Schmidt et al., 2010).

Assim, ao antagonizarmos a COX-2 podemos ter um efeito duplo, tanto de alívio da dor como de retardar a progressão do tumor.

- Fator de Necrose Tumoral- α (TNF- α)

O Fator de Necrose Tumoral- α (TNF- α) é também produzido pelas células cancerígenas. Este fator tem a capacidade de estimular as células do sistema imunológico, que por sua vez têm o potencial de induzir moléculas inflamatórias nociceptivas. Estas moléculas vão interagir com os neurónios sensitivos aferentes em caso de presença de tumor, culminando no início do processo da dor. Para além deste efeito indireto, a TNF- α , por si só, é responsável por estimular a sensação de calor no local da dor. A administração de um antagonista deste fator resultou num alívio da sensação de dor anteriormente descrita (Mantyh et al., 2002; Schmidt et al., 2010).

A identificação dos recetores expostos acima, aumentou a compreensão da comunidade científica de como os tumores induzem a dor, sendo a base do mecanismo de ação de algumas terapêuticas já existente aliviadoras da dor – o antagonismo do recetor da endotelina-1 e o das prostaglandinas. São ainda potenciais alvos para o desenvolvimento de novos analgésicos (Mantyh et al., 2002).

2.3.2. Dor neuropática

A dor neuropática é definida como a “dor causada por lesão ou doença do sistema nervoso”, ou seja, resulta de uma lesão no sistema nervoso periférico – responsável por uma típica neuropatia, ou lesão no sistema nervoso central, mais exatamente no cérebro ou medula espinal. (Auret & Schug, 2013; Fallon, 2013; Swarm et al., 2010).

A dor neuropática oncológica pode estar diretamente relacionada com a patologia, devido à capacidade de infiltração das células tumorais nos nervos e à secreção de moléculas inflamatórias pelo tumor que irão lesar os nervos periféricos, plexos ou medula espinal. Pode derivar do esforço de tratar a patologia, como é o caso das toxinas libertadas após a terapêutica anticancerígena (quimioterapia ou radioterapia) ou por danos posteriores a intervenções cirúrgicas (Ballantyne, 2012; Fallon, 2013).

2.3.2.1. Etiologia da Dor Neuropática

Na figura 2 estão enunciadas as principais causas da dor neuropática oncológica.

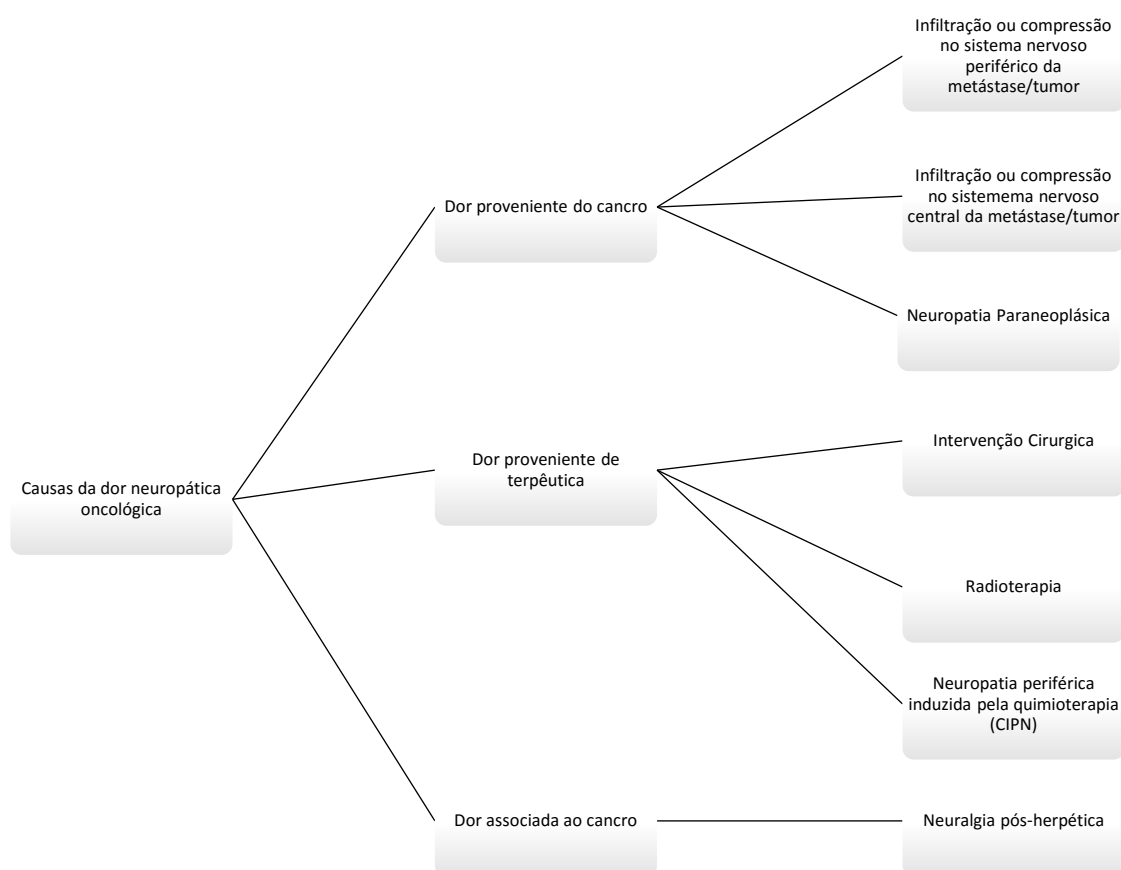


Figura 2 – Diagrama explicativo das principais causas da dor neuropática oncológica. Adaptado de Ballantyne, 2012; Fallon, 2013.

- **Dor Neuropática proveniente do cancro**

As causas da dor neuropática sentida no doente oncológico provém da capacidade do tumor e das suas metástases de se infiltrarem no nervos e plexos do sistema nervoso central e periférico, danificando-o. O rápido crescimento do tumor altera a morfologia dos nervos sensitivos periféricos, através da encapsulação e lesão dos mesmos, resultando em lesão mecânica, isquémia ou proteólise do nervo. As enzimas proteolíticas produzidas pelo tumor podem também, provocar lesão das fibras sensoriais constituintes do nervo e promover o processo da dor (Giglio & Gilbert, 2010; Schmidt et al., 2010).

O sistema nervoso central ou periférico pode também ser danificado pela capacidade do tumor de exercer pressão sobre estes. Um exemplo de compressão da massa tumoral no sistema nervoso central é a compressão da medula espinal em 5% a 10% dos doentes oncológicos, que se manifesta através de uma dor de costas difusa (Giglio & Gilbert, 2010).

O síndrome neurológico paraneoplásico está associado à perda de fibras nervosas de dimensões variáveis, não estando diretamente relacionado com a capacidade da patologia oncológica de metastizar ou infiltrar-se no sistema nervoso. Os doentes podem ser divididos em dois grandes grupos conforme os seus sintomas. Os sintomas característicos da perda de fibras nervosas de grande tamanho é disestesia, dormência e eventualmente dor. Caso sofram de hiperalgesia, alodinia e dor neuropática marcada associa-se à perda de fibras nervosas de menores dimensões (Koike, Tanaka, & Sobue, 2011).

- **Dor Provocada pela Terapêutica**

A terapêutica anticancerígena utilizada tem inúmeros efeitos adversos, podendo resultar em dor neuropática (Ballantyne, 2012).

Os nervos periféricos por vezes, não são protegidos adequadamente durante as intervenções cirúrgicas, o que pode resultar em lesão. Este tipo de dor neuropática pós traumática é bastante frequente em doentes submetidos a remoções de massas tumorais. Dos doentes que experienciam dor crónica, 25 a 60% ocorre após mastectomias e 25 a 50% após toracotomias (Andersen & Kehlet, 2011).

A radioterapia e a quimioterapia, sendo as terapêuticas principais utilizadas para erradicar as células tumorais, contribuem para a dor neuropática sentida pelo doente oncológico (Mantyh et al., 2002).

De todos os síndromes neuropáticas, o mais comum é a neuropatia periférica induzida pela quimioterapia (CIPN), que consiste num relevante efeito adverso dose-limitante dos agentes quimioterápicos. Os fármacos quimioterápicos, bortezomib, compostos de platina (cisplatina, carboplatina e oxaliplatina), os taxanos (paclitaxel e docetaxel), talidomida e lenalomida e alcaloides da vinca (vincristina, vinblastina, vindesina e vinorelbina) têm como principal mecanismo, impedir a correta função da tubulina. A polimerização desta proteína tem um papel de destaque na divisão celular, pois é necessária para o transporte axonal dos fatores de crescimento, de forma a manter a integridade do neurónio. Assim, fármacos que interferem neste processo podem causar lesões nos neurónios. O CIPN tem uma incidência de 10 a 100%, sendo que esta variação depende dos mais variados fatores, como o próprio tratamento quimioterápico, a idade do doente, a dose cumulativa, a intensidade da dose, a duração do tratamento, a administração simultânea de outros fármacos neurotóxicos e a existência concomitante de outras neuropatias de outra origem que não a oncológica, como a diabetes *mellitus* (Ballantyne, 2012; Mantyh et al., 2002; Visovsky, Collins, Abbott, Aschenbrenner, & Hart, 2007).

- **Dor associada ao cancro**

Os doentes imunodeprimidos, como os que sofrem do vírus de imunodeficiência humana ou de cancro, têm maior probabilidade de desenvolver infeção por herpes zóster (HZ) do que a população saudável. O HZ resulta da reativação do vírus da varicela zóster nos neurónios sensitivos e tem como complicação mais comum e debilitante a nevralgia pós herpética, uma dor persistente na área onde a erupção cutânea se localizava (Tran et al., 2014).

2.3.3. Dor Irruptiva

A dor irruptiva é definida como “uma exacerbação transicional da dor que ocorre espontaneamente ou devido a uma causa previsível ou imprevisível”, apresentando-se sobreposta a uma dor relativamente estável e controlada de base. Este termo é amplamente utilizado para explicar o aumento da intensidade da dor em doentes com

dor de fundo ou mesmo episódios intermitentes de exacerbação de dor, numa constante dor de fundo pré-existente (Davies et al., 2011).

Dos doentes oncológicos, 65% experiencia episódios de dor irruptiva. Estes episódios estão associados a um impacto negativo tanto na qualidade de vida do doente como no sucesso da terapêutica oncológica (Mercadante, 2012).

Esta dor é caracterizada por um padrão temporal: início de ação curto, só de alguns minutos, e breve duração da dor, entre 30 a 90 minutos. Pode resultar de atividades comuns, como andar, sentar, tossir ou, resultante da falha de administração da nova dose do analgésico (Eisenberg et al., 2006; Mercadante, 2012).

A dor irruptiva é considerada um fator de prognóstico desfavorável, pois doentes com dor irruptiva sub-tratada apresentam diminuição significativa da atividade física, níveis aumentados de ansiedade e depressão, sendo doentes menos satisfeitos com a terapêutica escolhida. Esta realidade reflete-se no aumento dos episódios de dor e consequente aumento do insucesso do cuidado da dor (Eisenberg et al., 2006).

O tratamento deste tipo de dor inclui diversas estratégias, conhecimento aprofundado da patologia, modificação da terapêutica utilizada para a dor de base, intervenções não farmacológicas e a utilização de analgésicos como medicação de “urgência” (Davies et al., 2011).

2.4. Avaliação da Dor

Uma correta avaliação da dor é o passo mais importante para obter um “diagnóstico da dor” preciso e consequente terapêutica adequada à severidade da dor (Auret & Schug, 2013).

É imperativo recorrer ao correto controlo desta dor e para tal é essencial proceder à avaliação da dor e do doente com dor, tanto numa fase inicial como numa fase posterior. Esta avaliação deverá ser contínua, realizada em todas as etapas da doença, resultando num plano racional de tratamento (Ripamonti, et al, 2012).

As *guidelines* clínicas desenvolvidas pela *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) e pela *American Pain Society* (APS) destacam a importância da utilidade que uma correta avaliação da dor no doente oncológico tem na prática clínica (Kamdar, 2010).

A avaliação clínica da dor baseia-se essencialmente numa apreciação da intensidade da dor oncológica sentida pelo avaliado. Este parâmetro é usado frequentemente para determinar tanto a urgência da intensidade da dor sentida assim como para monitorizar a resposta do doente ao tratamento utilizado (Burton, Chai & Smith, 2014).

Segundo a *European Society for Medical Oncology* (ESMO, 2012), existem atualmente, diversas ferramentas unidimensionais validadas para este efeito que podem ser aplicadas de acordo com o contexto clínico do doente. A intensidade da dor pode ser avaliada por escalas visuais analógicas (EVA), por escalas de avaliação numérica (EAN) ou por escalas de avaliação verbal (EAV) (Ripamonti et al., 2012). Na figura 3 estão representadas exemplos destas três ferramentas.

A EVA recorre a uma reta com 10 cm de comprimento em que na extremidade esquerda é passível a leitura de “sem dor” e na extremidade oposta está inscrito “pior dor”. O doente deve apontar para um ponto em todo o comprimento da reta que melhor represente o grau de intensidade da dor experienciada. De seguida, o responsável pelo teste procede à medição do ponto marcado com uma régua de forma a obter um valor exato (Burton, Chai & Smith, 2014).

A EAN consiste na apresentação numérica do 0 ao 10 em que o 0 corresponde a “sem dor” e o 10 significa “pior dor”. Nesta escala, o doente pode avaliar a dor num intervalo de tempo específico, como nas últimas 24 horas ou passado uma semana, dependendo do contexto clínico do mesmo (Burton, Chai & Smith, 2014).

A EAV é uma escala em que os doentes selecionam a categoria de intensidade da sua dor de um conjunto de propostas apresentadas por extenso. Apesar da existência de várias, uma das mais utilizadas é a que apresenta seis descrições diferentes para a dor - nenhuma, muito suave, suave, moderada, grave e muito grave (Burton, Chai & Smith, 2014).

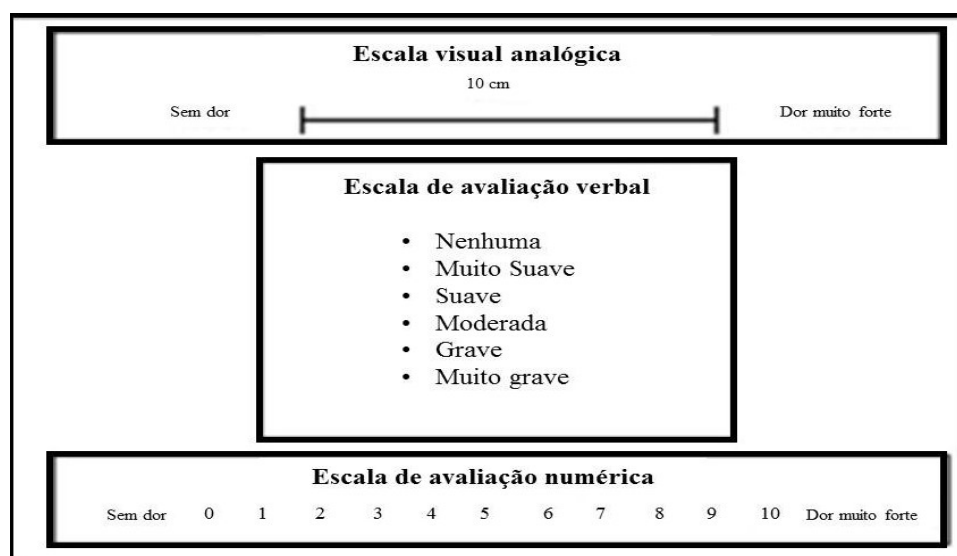


Figura 3 – Representação da escala visual analógica, da escala de avaliação verbal e da escala de avaliação numérica. Adaptado de Ripamonti et al., 2012.

As recomendações mais recentes aconselham a utilização da escala de avaliação numérica conjuntamente com ferramentas em que se tenha uma análise da dor mais detalhada e compreensiva, como o inventário breve da dor e o “*McGill Short Form Questionnaire*”. Estes últimos dois instrumentos de avaliação são escalas multidimensionais reservadas para ocasiões em que são necessárias informações da dor mais pormenorizadas e específicas (Burton, Chai, & Smith, 2014; Schug & Chandrasena, 2015; Shute, 2013).

III. Tratamento de Dor Oncológica

Tem sido um desafio desenvolver novas abordagens para aliviar a dor associada ao cancro, pois o fundamento neurológico para as diversas terapêuticas farmacológicas existentes são maioritariamente empíricas e baseadas em estudos científicos de outras condições patológicas dolorosas que não a doença oncológica (Mantyh et al., 2002).

Contudo, têm-se feito alguns avanços no tratamento da dor oncológica nas últimas duas décadas, com um largo espectro de terapias farmacológicas e complementares disponíveis (Paice & Ferrell, 2011).

Enquanto os mecanismos precisos pelos quais os fármacos produzem alívio da dor não são completamente compreendidos, evidências mostram que se baseiam na ação destes fármacos no circuito modulador da dor ou mimetizam as consequências que advêm da ativação do circuito descendente da dor, ao nível da medula espinal. A existência de um sistema descendente modulador da dor, oferece diversos alvos para o desenvolvimento de fármacos analgésicos ou adjuvantes, responsáveis por aumentar os efeitos analgésicos já existentes naturalmente, como pode ser visto na figura 4 (Ossipov, Dussor, & Porreca, 2010).

O processo de inibição da dor descendente na substância cinzenta periaquedutal (PAG) pode ser iniciado por estimulação eléctrica ou microinjeção direta de substâncias opióides. Estudos recentes demonstram também que os inibidores da COX, os anti-inflamatórios não esteroides, exercem efeito na PAG (Ossipov et al., 2010).

As substâncias opióides inibem a dor através de um aumento do estímulo das “células-off” ou por eliminação do estado estacionário das mesmas, em resposta a estímulos nociceptivos. A inibição da atividade das “células-on”, acionadas em estados de dor, resulta também em melhorias em quadros de dor avançados. As “células-on” e as “células-off” podem estar relacionadas com neurónios ativadores da dor (excitatórios) e os neurónios inibidores da dor (inibitórios), respetivamente, presentes na medula rostral ventromedial (RVM). Este conjunto de neurónios é responsável por enviar sinais excitatórios ou inibitórios para os neurónios laterais da medula espinal, exercendo efeitos modulatórios nos estímulos nociceptivos (Ossipov et al., 2010).

Na medula espinal, as substâncias opióides podem inibir a libertação do neurotransmissor a partir das terminações dos neurónios aferentes primários, resultando na inibição da transmissão da dor pelos neurónios. No quadrado da figura 4, a secreção de noradrenalina (NE), a partir, das fibras nervosas noradrenérgicas também inibe a transmissão da dor. Os antidepressivos tricíclicos (TCA), e outros inibidores de recaptação de noradrenalina aumentam o efeito antinociceptivo dos fármacos opióides através do aumento da biodisponibilidade de noradrenalina na área espinal (Ossipov et al., 2010).

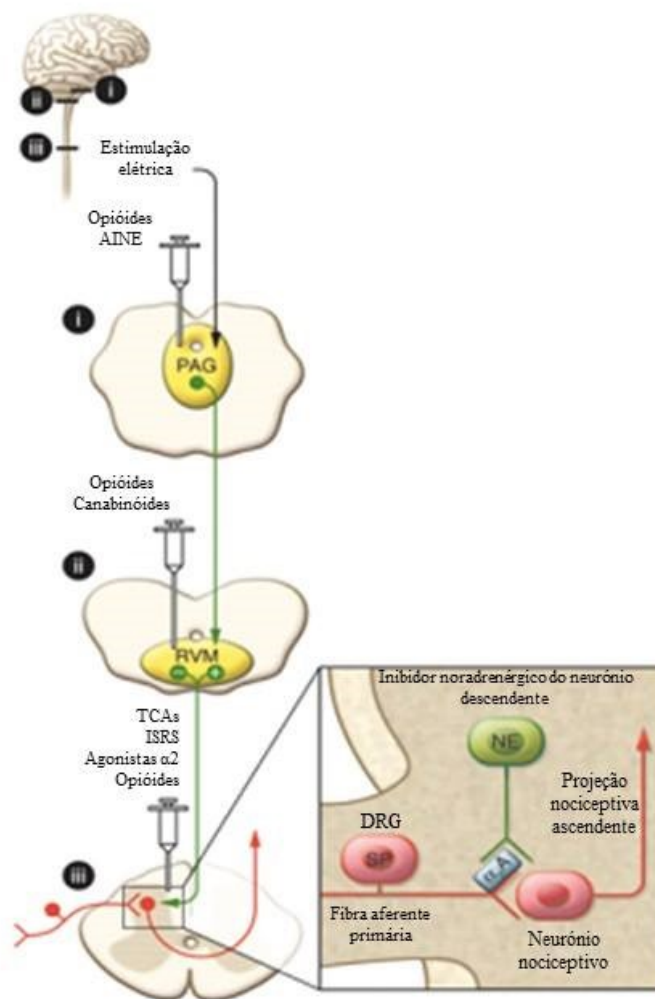


Figura 4 – Representação esquemática do circuito inibição no sistema nervoso e possíveis alvos da atividade analgésica. Áreas com i-iii no diagrama reduzido correspondem às mesmas áreas no diagrama de maiores dimensões; setas a cor vermelha representam o sinal nociceptivo excitatório ascendente e setas a cor verde representam o sinal descendente inibitório; AINE – Anti-inflamatório não esteróide; TCAs –

Antidepressivos tricíclicos; ISRS – Inibidores da recaptação da serotonina e noradrenalina; DRG – gânglio da raiz dorsal; SP – substância P; PAG – Substância periaquedutal; RVM – Medula ventromedial rostral. Adaptado de Ossipov et al., 2010.

Deste modo, as terapêuticas farmacológicas têm sido o principal alicerce no controlo da dor oncológica. Esta terapêutica inclui fármacos opióides, não opióides e analgésicos adjuvantes, que como supra-mencionado podem atuar no mecanismo nociceptivo no sistema nervoso. Tudo isto é combinado com a terapêutica anticancerígena específica (Paice & Ferrell, 2011).

3.1. *Guidelines* para a Dor Oncológica

As *guidelines* publicadas pela **Organização Mundial de Saúde (OMS)** em 1986 e revistas em 1996 têm regulado o processo de alívio da dor oncológica e continuam, atualmente, a ser uma ferramenta importante. O valor clínico destas *guidelines* encontra-se bem validado na comunidade médica devido aos diversos anos de prática clínica com as mesmas. De acordo com estas *guidelines*, o cuidado da dor oncológica deve ser baseado em métodos farmacológicos. Uma das desvantagens da escada analgésica da OMS é que esta só seja baseada na severidade da dor inicial, e não consiga guiar o profissional de saúde aquando da escolha da estratégia e dosagem a utilizar nas variações da dor decorrentes em todo o tratamento (Schug & Chandrasena, 2015).

Recentemente houve a publicação de diversas *guidelines* terapêuticas para o controlo da dor oncológica que se baseiam na da OMS (Schug & Chandrasena, 2015).

A **European Society for Medical Oncology (ESMO)** publicou recentemente também uma versão das suas *guidelines* para o controlo da dor oncológica. Estas baseiam-se na escada analgésica criada pela OMS. Para além dos analgésicos recomendados pela escada analgésica da OMS, estas *guidelines* europeias realçam a importância dos analgésicos adjuvantes, o controlo farmacológico dos efeitos adversos causados pelos opióides e o uso de métodos não farmacológicos. A avaliação dos resultados provenientes da utilização destas *guidelines* não se deve cingir somente na previsão do alívio da dor através da terapêutica, mas sim focar-se nos tão falados “A’s” (*analgesia, activity, adverse effects and addiction*), parâmetros já muito utilizados em quadros de dor não oncológica (Ripamonti et al., 2012; Schug & Chandrasena, 2015).

A *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* é também responsável pela publicação de *guidelines* para o controlo da dor oncológica. Tal como as *guidelines* da ESMO, baseia-se na escada analgésica desenvolvida pela OMS. Segundo a NCCN, e apesar de este instrumento ser uma ótima ferramenta, a dor oncológica é consideravelmente complexa para ser controlada e manipulada para se poder cingir somente a uma “escada de 3 degraus”. Assim, estas *guidelines* abordam diversos componentes para além da terapêutica: a intensidade da dor deve ser classificada pelo doente quando possível, porque a estratégia escolhida para controlar esta dor irá de encontro à intensidade e tipo de dor sentida; deve ser feita uma avaliação da dor formal; deve haver reavaliação da dor em intervalos específicos pré-determinados, de forma a compreender se a terapêutica escolhida está a exercer o efeito pretendido; deve estar disponível um apoio psicossocial ao doente e deve fornecer-se ao doente material educacional científico sobre a patologia. Realça a importância de executar avaliações da dor metódicas, utilizar abordagens à dor farmacológicas e não farmacológicas e requer uma reavaliação constante do doente. Em suma, considera-se que é possível haver um controlo bem-sucedido da dor oncológica na maioria dos doentes, se forem aplicados de forma sistemática os pressupostos acima enunciados, cuidadosamente monitorizados e adaptados às necessidades individuais de cada doente e da sua patologia (Swarm et al., 2010).

Neste trabalho, a terapêutica não farmacológica da dor através de métodos físicos, psicológicos e complementares não serão abordados.

3.2. Escada analgésica da Organização Mundial de Saúde

O algoritmo com maior impacto e mais fidedigno na comunidade científica é a escada analgésica desenvolvida pela OMS e serve como fundamento para o tratamento farmacológico da dor na maioria das *guidelines* desenvolvidas, incluindo as *guidelines* supra-mencionadas específicas da dor oncológica (Ripamonti et al., 2012; Swarm et al., 2010; Vargas-Schaffer, 2010).

Diversos estudos e revisões foram feitas às normas da OMS desde que estas foram criadas e conclui-se que estas permitem um controlo da dor oncológica em 45% a 100% dos doentes. A variabilidade destas percentagens está dependente da correta aplicação da mesma (Vardy & Agar, 2014).

A terapêutica farmacológica é baseada numa escada analgésica com uma sequência de 3 degraus (1,2,3), como pode ser observada na figura 5. No primeiro degrau recomenda-se o uso de fármacos não opióides para a dor caracterizada como dor ligeira. No segundo degrau que diz respeito à dor moderada, recomenda-se a introdução de opióides fracos e no terceiro e último degrau utilizam-se opióides fortes para a dor grave. Em qualquer etapa da escada, prevê-se a adição de fármacos adjuvantes (Schug & Chandrasena, 2015).

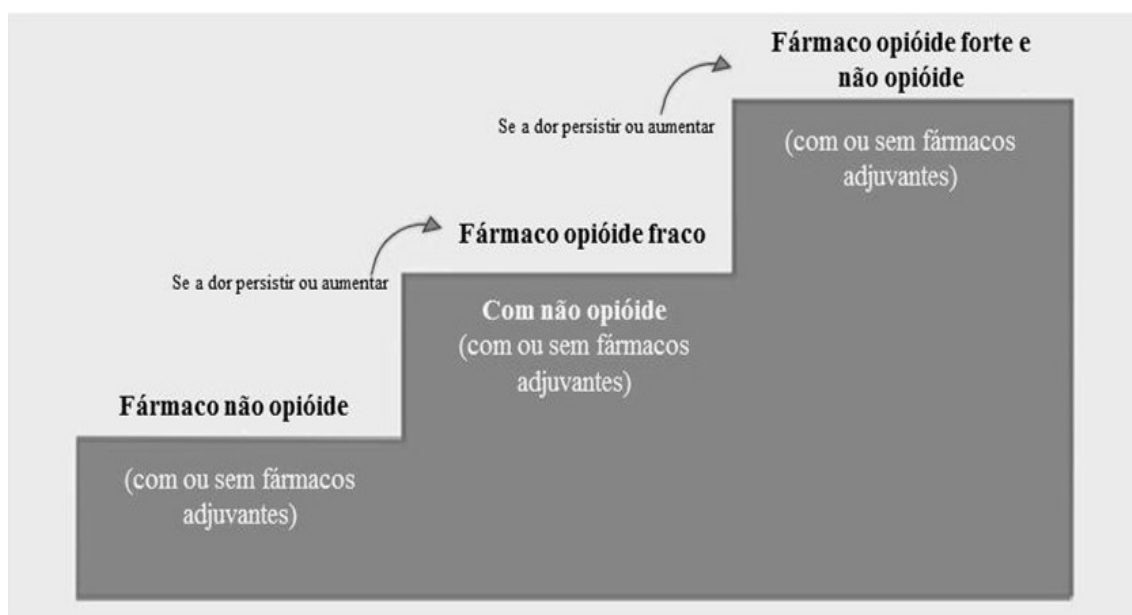


Figura 5 - Escada analgésica da OMS para o controlo da dor oncológica. Adaptado de Vargas-Schaffer, 2010.

3.2.1. Degrau 1 – Dor ligeira

Para o tratamento da dor ligeira, os fármacos mais utilizados são os não opióides. Destes destacam-se o paracetamol e os fármacos anti-inflamatórios não esteróides (AINE) (McGeeney, 2008; Vardy & Agar, 2014).

Estes agentes farmacológicos são particularmente úteis na dor presente nos tecidos moles e ossos. Até à data, não existe nenhuma evidência que sugira que um fármaco é mais efetivo que outro. Se o fármaco escolhido está a causar efeitos nefastos, a mudança para outro similar não-opióide poderá ser vantajoso (Maria Nabal et al., 2012).

Tanto o paracetamol como os AINE são universalmente aceites como parte do tratamento da dor em doentes com cancro, tanto na primeira etapa como adicionados a qualquer etapa da escada analgésica da OMS (Ong, Seymour, Lirk, & Merry, 2010; Ripamonti et al., 2012).

- Paracetamol

O paracetamol tem propriedades analgésicas e antipiréticas demonstradas, mas não apresenta capacidade anti-inflamatória. Por vezes é classificado como um AINE mas o seu mecanismo de ação não é semelhante ao desta classe farmacêutica. De qualquer forma, existe evidência que o paracetamol é efetivo no tratamento da dor ligeira oncológica (Vardy & Agar, 2014).

É um fármaco bem tolerado, com um perfil de segurança elevado em doses terapêuticas. Contudo, tem havido uma discussão aumentada na eficácia limitada deste fármaco e a possibilidade de existirem efeitos adversos subestimados em doses não terapêuticas (M. Nabal et al., 2012; Vardy & Agar, 2014).

Em caso de *overdose*, existe uma séria preocupação com a ocorrência de toxicidade hepática e renal, e aconselha-se a redução da dose administrada ou mesmo cessação da terapêutica com paracetamol. Estudos demonstram que danos hepáticos e necrose tubular renal têm maior probabilidade de ocorrer em doses superiores a 4g/dia. Acresce-se o risco de toxicidade hepática em situações de longos períodos sem ingerir alimentos, quadros crónicos de abuso de álcool e mesmo como consequência da interação medicamentosa com alguns fármacos anticancerígenos (E. D. McNicol, Strassels, Goudas, Lau, & Carr, 2005; Schug & Chandrasena, 2015; Vardy & Agar, 2014).

A maioria das *overdoses* com paracetamol não são propositadas e derivam da inúmera variedade de medicamentos existentes com paracetamol na sua constituição: analgésicos com paracetamol, medicamentos opióides combinados com paracetamol sujeitos a receita médica e medicamentos “*over-the-counter*” (OTC) com paracetamol (Blieden, Paramore, Shah, & Ben-Joseph, 2014; Ridruejo et al., 2007).

Existe evidência limitada da conjugação do paracetamol com um fármaco opióide numa dor mais grave, e o consumo desta combinação de fármacos varia globalmente. Doentes na Europa e na Austrália normalmente continuam com a toma de paracetamol mesmo quando é necessário um analgésico mais intenso, sendo esta toma simultânea à de

opióides. Todavia, nos Estados Unidos da América, o paracetamol é geralmente descontinuado assim que é iniciado a toma de fármacos opióides (Vardy & Agar, 2014).

Uma revisão sistemática analisou a toma concomitante de paracetamol com fármacos opióides em cinco casos clínicos randomizados, que envolviam 200 doentes oncológicos. Conclui-se que em quatro dos cinco estudos não havia benefício na conjugação de paracetamol com os fármacos opióides no controlo da dor (M. Nabal et al., 2012).

Outro estudo, feito durante 3 dias, com administrações a cada 6 horas para 246 doentes com metástases ósseas e que já realizavam previamente terapêutica opióide, avalia a eficácia da combinação desse mesmo opióide (5 mg de oxicodona) com 325 mg de paracetamol em comparação com placebo. Concluiu-se que no grupo a que foi administrado a combinação de fármacos se notou melhorias no alívio da dor, menos probabilidade de aparecimento de dor irruptiva e consequentemente reduzida necessidade de administração de fármacos de “emergência”. No entanto, o modelo do estudo não permitiu diferenciar qual a contribuição de cada um dos fármacos para os efeitos positivos na dor descritos anteriormente (Sima, Fang, Wu, & Li, 2012).

- Anti-inflamatório não esteroides (AINE)

Os AINE são fármacos efetivos no controlo da dor oncológica leve. Uma meta-análise de 25 estudos, em 1545 doentes oncológicos, mostrou benefício em todos os estudos que comparavam utilização de AINE com placebo, no controlo da dor oncológica (Maria Nabal et al., 2012).

São um grupo heterogéneo de fármacos responsáveis pela inibição dos mediadores inflamatórios da dor: atuam por inibição da ação das citocinas, em especial, das prostaglandinas, através do bloqueio da sua biossíntese. A produção das prostaglandinas é impedida pelo bloqueio da enzima responsável pela sua produção, a COX, e das suas respetivas isoformas, a COX-1 e a COX-2. Ao bloquear-se a COX impede-se a conversão de ácido araquidónico em tromboxano A₂ e, consequentemente, ocorre o impedimento da síntese de prostaglandinas. Estudos recentes demonstram que a inibição da COX no PAG é responsável também, por promover uma inibição do circuito descendente da dor (Ossipov et al., 2010; Radbruch & Elsner, 2005; Schug & Chandrasena, 2015; Wang, Hamza, Wu, & Dionne, 2009).

Não há evidência da eficácia de um AINE ser superior à de outro, ou seja, os inibidores não seletivos da COX têm demonstrado igual eficácia no controlo da dor aos inibidores seletivos da COX-2, devendo ser adaptado o tipo de agente farmacológico ao quadro clínico presente. Contudo, a rotação pode ser pertinente no caso do efeito terapêutico ser reduzido. Denote-se, também, que as propriedades analgésicas destes são dose-dependentes e têm uma capacidade anti-inflamatória máxima limite, de forma a evitar efeitos adversos nefastos - *ceiling effect*. Este é um fenómeno farmacológico em que o aumento da dose de um fármaco não resulta no aumento esperado do efeito terapêutico, resultando somente num aumento dos efeitos adversos por este provocado (Schug & Chandrasena, 2015; Thompson & Ray, 2003).

A COX-1 tem sido detectada em quase todos os tecidos fisiologicamente saudáveis. A COX-2 tem concentrações quase indetectáveis nos tecidos sem patologia, mas verifica-se o aumento da sua expressão em processos inflamatórios devido à presença de citocinas, fatores de crescimento e outros mediadores inflamatórios. Estas condições verificam-se na patologia oncológica, daí a relevância da COX-2 e a sua inibição resultar vantajosa na própria patologia oncológica e por conseguinte, no controlo da sua dor associada (Xu et al., 2014).

A maioria dos AINE são inibidores não seletivos da COX-1 e da COX-2, mas os fármacos mais recentes desta classe terapêutica como o celecoxib, têm maior afinidade para a isoforma COX-2. Estes são substancialmente mais caros que os agentes não seletivos mais antigos e apresentam uma toxicidade cardiovascular importante (Vardy & Agar, 2014).

Os AINE devem ser prescritos na dose mínima efetiva e pelo menor tempo possível, devido à relação diretamente proporcional que existe entre a dose administrada de um AINE e os efeitos adversos verificados. O perfil de toxicidade dos AINE inclui efeitos gastrointestinais, cardiovasculares e efeitos nefastos na função hepática e renal (Rostom et al., 2007; Schug & Chandrasena, 2015).

Os clássicos AINE como o naproxeno e o ibuprofeno provocam efeitos adversos gastrointestinais (úlceras gástricas e intestinais), compromisso renais e inibição plaquetária. A substituição por um inibidor seletivo da COX-2, como o celecoxib ou etoricoxib, reduz a toxicidade gastrointestinal significativamente, não causa inibição plaquetária e pensa-se que também é responsável por um menor risco de lesão aguda do

fígado. Contudo diversos estudos, mostraram um aumento da toxicidade cardiovascular associada à utilização de alguns inibidores seletivos da COX-2. O rofecoxib é um exemplo desta classe e a sua administração resulta numa maior probabilidade de enfarte agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral (Baron et al., 2008; Lafrance & Miller, 2009; Madigan, Sigelman, Mayer, Furberg, & Avorn, 2012; Moore, Derry, McQuay, & Paling, 2008).

Devido a estes efeitos nefastos, alguns inibidores seletivos da COX-2 foram retirados do mercado em 2004 e 2005 (Madigan et al., 2012; Schug & Chandrasena, 2015).

As comorbilidades pré-existentes aumentam também a probabilidade de ocorrer efeitos adversos. Doentes com história de hemorragia gastrointestinal, úlcera consequente à utilização de AINE, infeção por *helicobacter pylori*, compromisso renal ou hepático, ou patologia cardiovascular crónica têm risco aumentado de toxicidade. O uso concomitante de AINE com agentes anticoagulantes, antihipertensores, glucocorticoides ou diuréticos apresenta um risco adicional de hemorragia ou perfusão renal. A trombocitopenia ou disfunção plaquetária, causada pela doença oncológica ou pelo seu tratamento, contra-indica a utilização de um AINE não seletivo, preferindo um agente seletivo da COX-2 (Lanza, Chan, & Quigley, 2009).

A toxicidade associada aos AINE pode ser minimizada se forem utilizados num intervalo de tempo limitado. A preferência pelos AINE clássicos, especialmente o naproxeno, é a terapêutica anti-inflamatória de 1ª linha na literatura e tem-se mostrado vantajosa por apresentar um risco cardiovascular significativamente menor. Para além disto, prevê-se a utilização destes agentes associado ao tratamento prévio da *helicobacter pylori* ou à prescrição conjunta com um agente protetor do estômago (um exemplo é o inibidor da bomba de prótons ou misoprostol). Esta associação reduz significativamente a toxicidade gastrointestinal típica desta classe de fármacos (Lanza et al., 2009; E. D. McNicol et al., 2005; Moura & George, 2013; Maria Nabal et al., 2012).

A utilização de AINE combinada com o paracetamol tem vindo a demonstrar-se bastante vantajosa, aumentando o potencial analgésico de cada um destes fármacos, sendo que a eficácia desta combinação é superior que a de cada fármaco utilizado sozinho (Ong et al., 2010).

A maioria dos estudos realizados com paracetamol e AINE em doente com cancro tinham amostras reduzidas e a duração do estudo era também reduzido, sendo que nenhum deles incluía um inibidor seletivo da COX-2. Deste modo, a eficácia e segurança em intervalos de tempo prolongados nos doentes com cancro continua desconhecido e a severidade dos efeitos adversos destes fármacos ainda não foi quantificada especificamente em doentes oncológicos. Para além disto, não foram feitos estudos adequados para determinar se o paracetamol ou os AINE são vantajosos para tipos específicos de cancro. Ainda assim, os estudos sugerem veemente que os AINE são mais efetivos na dor associada a quadros de inflamação, sendo a doença patológica um exemplo (Vardy & Agar, 2014).

Meta-análises de quatro estudos que comparam a utilização dos AINE com a utilização de um opióide no alívio da dor oncológica, mostram que existe uma diferença significativa no alívio da dor com o fármaco opióide. É de notar que os dados da utilização conjunta dos AINE com fármacos opióides na melhoria da dor oncológica ou na necessidade de utilização de doses menores dos fármacos opióides, é bastante reduzida, sendo privilegiada a experiência clínica (M. Nabal et al., 2012).

A literatura enaltece o benefício que existe em associar os AINE a qualquer momento da escada analgésica mesmo quando são necessários analgésicos mais fortes (Auret & Schug, 2013).

3.2.2. Degrau 2 – Dor moderada

Quando a etiologia da dor é relacionada com um cancro ativo de qualquer etiologia e a sua intensidade é classificada como moderada a grave é consensual que a terapêutica opióide é o tratamento de primeira-linha. A dor oncológica pode ser aliviada em mais de 70% dos doentes que usam um regime opióide simples (Caraceni et al., 2012a; Goudas, Bloch, Gialeli-Goudas, Lau, & Carr, 2005; Nersesyan & Slavin, 2007).

Os fármacos opióides atuam por intermédio da ligação a recetores de três famílias principais presentes no organismo: mu, kappa e delta. A família do receptor μ é o que apresenta mais subtipos relacionados com alelos e diversidade de *splicing* do gene que codifica para o recetor opióide μ -1 (OPRM-1). Esta variação genética permite explicar a diversidade inter-individual e intra-individual na resposta a diferentes fármacos opióides agonistas do recetor μ (Pasternak, 2014).

A maioria dos fármacos opióides são agonistas μ , podendo ser divididos em agonistas puros, agonista-antagonista mistos e fármacos agonistas parciais (tabela 1). O controlo da dor oncológica baseou-se, tradicionalmente, na utilização de fármacos agonistas do recetor μ puro (tabela 2) mas também se recorre, algumas vezes, a fármacos agonistas parciais como a buprenorfina e a fármacos com mecanismos mistos que atuem a nível central, como o tramadol e o tapentadol (Portenoy & Ahmed, 2014).

Um fármaco agonista parcial é um composto que tem afinidade para um recetor mas que ao contrário do agonista puro, vai provocar uma resposta farmacológica incompleta ou reduzida no recetor em que atua, mesmo que o composto se ligue e ocupe um elevado número de recetores. Os fármacos opióides parciais, como a buprenorfina, apresentam menos atividade intrínseca que os agonistas puros e são caracterizados por menores efeitos, tanto terapêuticos como adversos quando comparados com agonistas totais (Portenoy & Ahmed, 2014).

Fármacos com propriedades agonistas-antagonistas mistos têm o potencial de reverter efeitos analgésicos de eventuais substâncias opióides que o doente já estivesse a fazer anteriormente. Para além disto, têm ainda associado à sua administração o efeito *ceiling*. Assim, não são os agentes ideais na escolha do alívio da dor oncológica (Nersesyan & Slavin, 2007).

Fármacos com mecanismo misto que atuam a nível central têm um mecanismo de ação dependente tanto do agonismo do recetor μ como da inibição da reabsorção das monoaminas (serotonina e noradrenalina). Assim, deve-se ter em atenção à combinação destes fármacos com substâncias que tenham como finalidade o aumento da concentração plasmática de serotonina (Portenoy & Ahmed, 2014).

Outro tipo de fármacos opióides forte, como a meperidina e o propoxifeno não estão recomendados como terapêutica prolongada pois o seu metabolismo resulta na acumulação de metabolitos neurotóxicos, a normeperidina e narproxifeno respetivamente. Estes são responsáveis por causar efeitos neurotóxicos - agitação, tremores, mioclonia e convulsões (Auret & Schug, 2013; Paice & Ferrell, 2011).

Os opióides são fármacos efetivos para exercer analgesia na dor oncológica. Existe uma enorme variabilidade inter-individual na resposta a um determinado fármaco e os profissionais de saúde beneficiam bastante em compreender as diferenças básicas nestes

fármacos, essenciais na escolha adequada do opióide e, posteriormente, na rotação do mesmo (Paice & Ferrell, 2011).

Tabela 1 – Classificação dos fármacos opióides. Adaptado de Portenoy & Ahmed, 2014.

Nome do fármaco e classificação do fármaco	Comentário
<p>Agonistas Puros do receptor- μ</p> <p>Codeína</p> <p>Morfina</p> <p>Fentanil</p> <p>Hidrocodona</p> <p>Hidromorfona</p> <p>Levorfanol</p> <p>Meperidina</p> <p>Metadona</p> <p>Oxicodona</p> <p>Oximorfona</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Usados maioritariamente para a dor moderada a grave; • Não apresenta efeito <i>ceiling</i> relevante no que diz respeito à analgesia – analgesia é obtida através de um aumento sucessivo da dose com risco reduzido de desenvolvimento de efeitos adversos significativos.
<p>Agonistas-antagonistas</p> <p>Agonistas-antagonistas mistos</p> <p>Butorfanol</p> <p>Pentazocina</p> <p>Nalbufina</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Apresentam efeito <i>ceiling</i>; • Alguns produzem efeitos adversos psicomiméticos mais rapidamente que os fármacos opióides agonistas puros.
<p>Agonistas parciais</p> <p>Buprenorfina</p>	<ul style="list-style-type: none"> • A buprenorfina existe em formulações transdérmicas, específicas para a dor oncológica.
<p>Fármacos que atuem a nível central com mecanismo misto</p> <p>Tramadol</p> <p>Tapentadol</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Mecanismo analgésico é partilhado pela ação no receptor μ opióide e sobre o efeito no mecanismo noradrenérgico e/ou serotoninérgico; • Considerados como os fármacos típicos para início de terapêutica em doentes sem exposição prévia a opióides; • Apresentam efeito <i>ceiling</i>.
<p>Antagonistas puros</p> <p>Naloxona</p> <p>Metilnaltrexona</p> <p>Naltrexona</p> <p>Alvimopan</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Administrados como prevenção ou para reverter os efeitos adversos dos opióides.

Para o controlo da dor moderada ou a dor que não conseguiu ser controlada no degrau 1, a OMS recomenda a utilização de fármacos tipicamente denominados por opióides fracos, como a codeína e a dihidrocodeína (DHC) ou fármacos com ação mista, como o tramadol (Auret & Schug, 2013; Schug & Chandrasena, 2015).

Existe alguma controvérsia em relação ao valor terapêutica deste degrau devido ao efeito *ceiling* de diversos fármacos nesta categoria e à proposta, cada vez mais discutida, da omissão deste passo, sendo preferível a passagem direta de um fármaco do degrau 1 para um fármaco do degrau 3, iniciando-se com administração de doses baixas de fármacos opióides fortes (Ripamonti et al., 2012).

O benefício deste degrau é questionado devido à falta de evidência que demonstre que a adição de um fármaco opióide fraco a um fármaco não opióide é melhor que este último e à natureza arbitrária da classificação dos opióides em fracos e fortes sem uma base farmacodinâmica concreta (Caraceni et al., 2012b; Ripamonti et al., 2012; Zech, Grond, Lynch, Hertel, & Lehmann, 1995).

Apesar deste debate contínuo, em países em desenvolvimento os opióides fracos são uma ferramenta importante no controlo da dor oncológica, devido ao fraco acesso aos opióides mais fortes (Caraceni et al., 2012).

Estes fármacos são frequentemente formulados em combinações com fármacos não opióides. Tal como no degrau seguinte, o uso prolongado de terapêutica opióide poderá desenvolver tolerância, hiperalgesia, ou dependência. (Raphael et al., 2010).

- Tramadol

Consiste num fármaco analgésico de ação central com um mecanismo misto. O seu mecanismo de ação depende tanto do agonismo do recetor μ como na inibição da reabsorção das monoaminas (serotonina e noradrenalina). A sua metabolização no organismo resulta no o-desmetiltramadol que tem um recetor agonista opióide μ (Portenoy & Ahmed, 2014; Schug & Chandrasena, 2015).

Devido ao seu mecanismo de ação misto apresenta uma dose *ceiling*, imposta pelos riscos associados ao mecanismo monoaminérgico, sendo que a de tramadol é de 400mg/dia. Tem 1/10 da potência da morfina. Em estudos feitos em doentes oncológicos, o tramadol produziu mais efeitos adversos, como vômitos, náuseas e

fraqueza quando comparado com a codeína ou a oxicodona. (Paice & Ferrell, 2011; Portenoy & Ahmed, 2014; Rodriguez et al., 2007) .

A administração do tramadol é geralmente realizada sob a forma oral, sendo que a dose habitual é de 50-400mg por dia, em doses divididas. Também, pode ser administrada parentericamente ou via retal, caso necessário. Este fármaco apresenta uma boa biodisponibilidade oral, mostrando-se efetivo na dor oncológica, particularmente na dor neuropática (Dühmke, Cornblath, & Hollingshead, 2004; Schug & Chandrasena, 2015).

Os efeitos adversos são similares aos dos outros fármacos opióides mas apresentam menor probabilidade de ocorrência. Tem um poder de dependência relativamente baixo e menor incidência e gravidade de quadros de obstipação. Estas características somadas à sua ampla distribuição tornam-no o fármaco mais útil do segundo degrau da OMS (Auret & Schug, 2013; Schug & Chandrasena, 2015).

Ainda assim, existe preocupação no caso de overdose deste fármaco ou da utilização conjunta com outros fármacos serotoninérgicos, por ter sido associado a sintomas relacionados com o síndrome serotoninérgico. Deste modo, está contra-indicado na utilização em doentes a realizar inibidores da enzima monoamina oxidase (Gillman, 2005; Schug & Chandrasena, 2015).

Pelo mesmo motivo, o uso de tramadol deve ser evitado em doentes que utilizem simultaneamente antidepressivos tricíclicos ou antidepressivos inibidores seletivos da recaptação da serotonina (Paice & Ferrell, 2011).

Apesar de não existir evidência que o tramadol seja mais eficaz que os fármacos agonistas puros do recetor μ na dor oncológica, continua a ser amplamente usado em diversos países, principalmente em doentes que são estreantes na terapêutica opióide (Mercadante et al., 2013).

- Codeína

A codeína tem sido frequentemente usada como primeira escolha no início do tratamento com um opióide, mas descobertas recentes demonstraram algumas desvantagens que a tornam uma escolha menos adequada no controlo da dor (Paice & Ferrell, 2011).

Este fármaco não é por si só analgésico, consiste num pró-fármaco inativo da morfina. A sua eficácia está dependente do metabolismo hepático através da enzima citocromo P450 2D6 (CYP2D6), que a converte num metabolito da morfina agonista dos receptores opióides- μ puro. A enzima CYP2D6 é bastante polimórfica e os polimorfismos genéticos existentes na população resultam numa gama de padrões metabólicos variados - desde indivíduos que metabolizam o fármaco de forma extremamente rápida a extremamente lenta. Como resultado, são experienciados desde efeitos significativos da morfina e consequentemente os seus efeitos adversos, a nenhum tipo de benefício terapêutico ou analgesia. Outras desvantagens são a biodisponibilidade oral variável e a elevada probabilidade de causa obstipação (Auret & Schug, 2013; Leppert, 2011; Portenoy & Ahmed, 2014).

Face ao exposto, a codeína não é normalmente considerada como fármaco de primeira escolha no alívio da dor oncológica moderada, caso existam outros fármacos opióides fracos disponíveis (Schug & Chandrasena, 2015).

- Dihidrocodeína (DHC) – agonista μ puro

DHC é um fármaco semi-sintético análogo da codeína, e por conseguinte, apresenta um mecanismo de ação semelhante ao desta – agonista puro dos receptores μ . Não requer conversão metabólica e é uma escolha mais segura que a codeína. Contudo, as suas vantagens sobre fármacos opióides fortes em doses baixas nunca foram confirmadas (Schug & Chandrasena, 2015).

Tem 1:3 da potência da morfina quando apresentado na forma subcutânea (Leppert, 2011).

Quando os fármacos opióides inseridos no degrau 2 são insuficientes recomenda-se a transição para a administração de fármacos de degrau 3, em vez de se combinarem fármacos do mesmo degrau (Auret & Schug, 2013).

3.2.3. Degráu 3 – Dor Grave

A dor oncológica grave é frequentemente tratada com fármacos opióides fortes, dando-se preferência à administração do fármaco por via oral. A morfina, a oxicodona, a hidromorfina, a metadona, o fentanil e a buprenorfina são exemplos de fármaco incluídos nesta categoria (Auret & Schug, 2013; Cherny, 2004).

Os fármacos opióides são classificados quanto à sua interação com os recetores opióides existentes no organismo, como explicado anteriormente. Opióides com propriedades agonistas totais não apresentam efeitos *ceiling* na analgesia e a sua dose máxima está limitada apenas pela possível ocorrência efeitos adversos. Opióides com propriedades agonistas-antagonistas ou propriedades agonistas parciais têm efeito *ceiling*, não sendo, deste modo, os mais indicados no controlo da dor oncológica (Cherny, 2004).

Não existe evidência que uma substância opióide forte seja superior a outra no que diz respeito à sua eficácia, mas existem inúmeros receios associados aos opióides fortes, que incluem a possível ocorrência de dependência, de sedação excessiva e de depressão respiratória – sendo que em doses terapêuticas verifica-se somente o primeiro e quando utilizado em períodos de tempo prolongados (Auret & Schug, 2013; Schug & Chandrasena, 2015).

As substâncias opióides fortes podem ser iniciadas em qualquer momento da doença oncológica, continuadas de forma segura, permitem o aumento da sua dosagem de forma efetiva e, se necessário, podem ser reduzidos ou descontinuados caso a dor conseguir ser aliviada por outros meios. Não há evidência que o seu uso tenha um impacto negativo na sobrevivência dos doentes oncológicos (Auret & Schug, 2013; Hanks et al., 2001).

- Morfina

É um fármaco agonista puro de primeira escolha na dor oncológica grave. Considerado como o medicamento “*standard*” de alívio da dor oncológica devido à familiarização dos profissionais de saúde com este produto e pelo equilíbrio que apresenta entre o custo-efetividade. Mas, nem sempre é o fármaco ideal devido aos problemas associados ao seu metabolismo e ao seu perfil de efeitos adversos (Cleary, 2007; Portenoy & Ahmed, 2014).

Existem poucos dados que mostrem diferenças substanciais terapêuticas entre este fármaco, a oxicodona e a hidromorfona, quando administrados pela via oral e consequentemente qualquer um destes fármacos pode também ser considerado como de primeira escolha no degrau 3 (Caraceni et al., 2012; Schug & Chandrasena, 2015).

A morfina está disponível numa grande variedade de apresentações orais tanto de libertação imediata como de libertação prolongada, cujo efeito analgésico pode durar desde 12 a 24h. Uma análise de 14 estudos não mostrou diferença no potencial analgésico entre a fórmula de libertação imediata e de libertação prolongada, quando administrados em doses diárias equivalentes. A biodisponibilidade oral de ambas apresentações varia desde os 15% aos 60%, sendo que 30% é o valor expectável (Cleary, 2007; Schug & Chandrasena, 2015).

Pode apresentar-se também, em formulações subcutâneas, intramusculares, intravenosas e rectais. Existe pouca evidência que a morfina seja absorvida via sublingual, já por via rectal tem biodisponibilidade equivalente à via oral (Auret & Schug, 2013; Cleary, 2007).

A morfina é metabolizada no fígado em dois metabolitos, 10% a 14% da morfina é convertida na morfina-6-glucorínídeo (M6G) e 60% é convertida na morfina-3-glucorínídeo (M3G). O M6G liga-se ao recetor μ e contribui para o efeito analgésico terapêutico, sendo dez vezes mais potente que a própria morfina; o M3G é um composto que não apresenta propriedades analgésicas e é responsável por causar efeitos adversos, como a agitação e miclclonia. Os efeitos neurotóxicos e hiperalgésicos do M3G têm sido associados à administração de doses crescentes de morfina, concluindo-se que este composto se comporta como um antagonista opióide nestas doses elevadas (Cleary, 2007; Portenoy & Ahmed, 2014; Schug & Chandrasena, 2015).

Por serem hidrossolúveis, estes metabolitos são excretados na urina. Caso o doente oncológico tenha também patologia renal, deve excluir-se a utilização deste fármaco e preferir fármacos opióides sem metabolitos ativos processados no rim, como o fentanil ou a hidromorfona. Isto porque o compromisso renal do doente provoca acumulação dos glucorínídeos, aumentando os efeitos adversos a eles adjacentes (Cleary, 2007; Schug & Chandrasena, 2015).

A variabilidade genética presente no metabolismo da morfina tem também um papel importante na manifestação dos seus efeitos. Tal como todos os outros opióides, estes efeitos são dependentes da variabilidade presente no gene OPRM1 que codifica para o recetor opióide – μ (Crist & Berrettini, 2014).

É importante referir que sendo um agonista puro dos recetores opióides- μ não apresenta efeito *ceiling* relevante (Hanks et al., 2001).

- Oxicodona

A oxicodona é um fármaco opióide sintético que se liga tanto ao receptor- μ como ao recetor- κ , mas com afinidade relativamente elevada para o receptor μ . Estudos demonstram que este fármaco tem menos afinidade para o recetor μ que a morfina mas que ainda assim apresenta elevada potência analgésica - 10 mg de morfina oral têm um efeito analgésico semelhante a 10 mg de oxicodona oral. Apresenta benefícios particulares na dor neuropática e na dor visceral (Auret & Schug, 2013; Bostrom, Hammarlund-Udenaes, & Simonsson, 2008; Cleary, 2007; Portenoy & Ahmed, 2014).

Encontra-se disponível em diversas formas farmacêuticas: de administração oral, tanto de libertação imediata como de libertação prologada e em formulações injetáveis. A oxicodona tem uma biodisponibilidade entre 60-87% quando administrada via oral (Schug & Chandrasena, 2015).

Apesar de a oxicodona ser metabolizada pelo fígado em noroxicodona e oximorfona, estes metabolitos não são clinicamente significantes devido à sua reduzida capacidade de penetração cerebral. Deste modo, o efeito analgésico é atribuído maioritariamente à oxicodona. Resulta num fármaco bastante útil em doentes com função renal afetada por provocar menos efeitos adversos, como alucinações, prurido, náuseas e vômitos quando comparado com a morfina (Auret & Schug, 2013; Cleary, 2007; Leppert, 2011; Paice & Ferrell, 2011).

A obstipação é também outro dos efeitos adversos conhecidos dos fármacos opióides. Formulações combinadas de oxicodona e naloxona, de libertação prolongada, resultam no efeito analgésico esperado mas com a vantagem de reduzir a probabilidade de ocorrência de obstipação. Quando administrado oralmente, a naloxona atua primeiramente nos recetores opióides gastrointestinais reduzindo os efeitos obstipantes da oxicodona. Dois estudos recentes, um em doentes oncológicos e outro em doentes não oncológicos mas com dor crónica mostram que esta combinação é bem tolerada por ambos os grupos com a vantagem de provocar menos complicações gastrointestinais e apresentar, ainda assim, um perfil analgésico

semelhante à da oxicodona sozinha. Existe uma dose máxima diária recomendável de naloxona de forma a evitar os efeitos sistémicos deste fármaco, 80 mg (Burness & Keating, 2014; Schug & Chandrasena, 2015).

Em alguns países, por exemplo, os Estados Unidos da América, a oxicodona tem-se tornado num dos maiores responsáveis pelo problema emergente de abuso de fármacos de prescrição. Apesar deste abuso não ser característico dos doentes oncológicos, realçou a necessidade de haver um controlo apropriado dos fármacos que apresentem potencial aditivo nas populações, através do desenvolvimento de formas farmacêuticas que não sejam facilmente manipuláveis e convertidas em injetáveis (Portenoy & Ahmed, 2014).

- Hidromorfona

A hidromorfona é um opióide semi-sintético, muito semelhante à morfina, maioritariamente agonista do recetor opióide- μ . Está disponível para administração oral e parentérica. Tem 3 a 5 vezes mais potência que a morfina, sendo assim particularmente útil quando é preferível a administração de pequenas quantidades, como é o caso da infusão subcutânea (Auret & Schug, 2013; Cleary, 2007; Pigni, Brunelli, & Caraceni, 2011).

A hidromorfona é metabolizada no fígado em hidromorfona-3-glucoronídeo (H3G) e numa pequena quantidade de hidromorfona-6-glucoronídeo (H6G). A H3G não tem efeitos analgésicos conhecidos e é responsável por causar efeitos neurotóxicos, principalmente em doentes com a capacidade renal afetada, se a utilização for prolongada ou em casos de administração de doses elevadas. Contudo, a hidromorfona é frequentemente utilizada para tratamento da dor aguda, especialmente em doentes com problemas renais em que a utilização da morfina pode resultar na acumulação de metabolitos e consequentemente potenciar a ocorrência de efeitos adversos. Isto é possível porque o metabolito é facilmente dialisável, permitindo que o fármaco seja utilizada em doentes a realizar diálise (Auret & Schug, 2013; Cleary, 2007; Leppert, 2011).

Numa revisão sistemática feita pela “Cochrane” e que abrange 43 estudos e 2725 doentes com dor aguda e dor crónica, a maioria dos estudos demonstrou que a hidromorfona é um fármaco analgésico potente, cujo efeito analgésico parece ser

dose-dependente e que o perfil de efeitos adversos é semelhante ao dos outros fármacos agonistas dos recetores opióides- μ . Não foram identificados benefícios terapêuticos significativos deste fármaco sobre a morfina (Cleary, 2007).

- Fentanil

O fentanil é um fármaco lipofílico agonista dos recetores opióide- μ , 100 vezes mais potente que a morfina. Devido ao seu extenso efeito de primeira passagem, a administração oral é inefetiva. Mas as suas características lipofílicas, capacitam que o fármaco atravesse a pele e a mucosa oral, permitindo a existência de formulações com diferentes vias de administração – parentéricas, transdérmicas e transmucosa (tanto intranasal como sublingual) (Cleary, 2007; Grape, Schug, Lauer, & Schug, 2010).

A forma farmacêutica mais utilizada é o sistema transdérmico e está indicado na dor crónica. A administração transmucosa encontra-se indicada para a dor irruptiva relacionada com a doença oncológica (Portenoy & Ahmed, 2014).

A farmacologia presente no fentanil libertado através do sistema transdérmico é baseada nas diferenças no gradiente de concentração do fármaco. O fentanil passa do reservatório existente no adesivo para o estrato córneo, de onde se irá difundir lentamente para a corrente sanguínea. A área de superfície do emplastro determina a taxa de difusão do fármaco e o tempo para se obter a concentração terapêutica ideal é entre 16 a 24 horas (Cleary, 2007).

Os dados provenientes tanto da experiência clínica como de alguns estudos demonstram que quando a carga associada à administração oral dos outros fármacos opióides é elevada, quando é exigida a manutenção dos níveis séricos de fármacos constantes durante 2 ou 3 dias ou quando os efeitos adversos gastrointestinais são elevados, a formulação transdérmica é preferível para alguns doentes (Portenoy & Ahmed, 2014).

Este fármaco tem um perfil de efeitos adversos mais favorável quando comparado com a morfina, e por isso é preferido por muitos doentes. Causa menos náusea, vômitos, obstipação, sedação e prurido, principalmente quando utilizado via transdérmica. A obstipação é um dos efeitos mais notórios dos opióides, sendo menos perceptível com este sistema de libertação (Cachia & Ahmedzai, 2011; Caraceni et al., 2012b; Skorga & Young, 2014).

O fentanil é metabolizado pelo enzima hepático citocromo P450 3A4 (CYP3A4) em metabolitos inactivos sendo uma opção segura para doentes com compromissos renais. Ainda assim, não deve ser o fármaco de primeira linha para doentes que nunca tenham iniciado terapêutica opióide (Cleary, 2007; Skorga & Young, 2014).

O uso concomitante de fentanil com inibidores potentes da enzima CYP3A4, como o ritonavir, pode afetar o seu metabolismo (Cleary, 2007).

Os riscos específicos desta formulação incluem a absorção aumentada do fármaco quando o adesivo está sujeito a calor, tanto por febre como por um motivo extracorporal, e a possibilidade de queimaduras locais na zona onde está colocado o sistema. Verifica-se também um aumento da absorção caso este seja utilizado durante um exame de ressonância magnética, sendo prudente a remoção antes do início do exame e colocação posterior (Tassinari, Drudi, Rosati, & Maltoni, 2011).

A utilização do fentanil como fármaco de primeira linha não está descrito em nenhuma *guideline* e as recomendações são para se iniciar com terapêutica oral opióide antes de se trocar para o adesivo de fentanil. A dose só dever se aumentada, no mínimo, a cada 48 horas. Se a dor é controlada através de fármacos opióides orais ou os efeitos adversos não são exagerados, não há necessidade de utilização precoce do sistema transdérmico de fentanil (Cleary, 2007).

Conclui-se que o fentanil transdérmico é uma alternativa efetiva para os opióides de libertação prolongada, ainda que as concentrações sistémicas deste fármaco possam ser mais baixas em doentes com caquexia significativa, reduzindo a eficácia do fármaco (Portenoy & Ahmed, 2014).

- Metadona

A metadona é um fármaco opióide de longa duração agonista do recetor- μ , antagonista do recetor n-metil-d-aspartato (NMDA) e um inibidor da recaptação da serotonina e da noradrenalina. É útil no tratamento da dor oncológica e por ser um antagonista do recetor NMDA tem eficácia potenciada na dor neuropática se esta for proeminente. Mas a sua utilização tem vindo a ser cada vez menor, devido à introdução de novos produtos de “libertação prolongada” (Cleary, 2007; Paice & Ferrell, 2011; Schug & Chandrasena, 2015).

Estas propriedades explicam os benefícios que alguns doentes obtêm quando iniciam este fármaco, num quadro de rotação de opióides. Tem efeitos adversos semelhantes ao dos outros opióides, mas comparativamente à morfina, causa menos náusea, vômitos e obstipação. Tem um início de ação rápido, com uma biodisponibilidade de 70% a 80% quando administrado oralmente ou retalmente, e tal como os outros fármacos agonistas dos recetores opióides- μ , não tem dose *ceiling* (Cleary, 2007; Kharasch & Stubbart, 2013).

A metadona é metabolizada no fígado pela enzima CYP2D6 e pela enzima CYP2B6 existente tanto no trato gastrointestinal como no fígado, em metabolitos inativos. Fármacos usados frequentemente em doentes oncológicos como os inibidores seletivos da recaptação da serotonina, o cetoconazol e o omeprazol, potenciam a metadona através da inibição da enzima de citocromo (CYP2D6), envolvido no seu metabolismo (Cleary, 2007; Kharasch & Stubbart, 2013).

A metadona é considerada bastante efetiva como alternativa aos outros fármacos opióides mas a dificuldade na sua farmacocinética e consequente taxa de conversão, tornam a escolha deste fármaco altamente desafiante e é mesmo uma barreira à sua utilização (Cleary, 2007).

A farmacocinética da metadona é imprevisível devido ao seu longo tempo de semivida de 15 a 60 horas e demora 2 a 5 dias até o estado estacionário plasmático ser atingido. A titulação da metadona é complicada contribuindo para a dificuldade em transferir da terapêutica com outro opióide para a metadona e o próprio aumento da dose deve ser feito cuidadosamente (Schug & Chandrasena, 2015).

A taxa de conversão clássica presente na literatura é de 3:2. Ou seja, numa dose única 30 mg de morfina seriam iguais a 20 mg de metadona. No entanto isto é incorreto e não se verifica numa administração continuada devido ao seu tempo de semivida longo e à acumulação do fármaco (Cleary, 2007).

Este fármaco apresenta algumas desvantagens: o estigma existente em relação a este fármaco, por ser frequentemente utilizado no tratamento da dependência das drogas; a insuficiência de diretrizes relativamente à dosagem utilizada, devido à sua longa meia-vida imprevisível; a demora (por exemplo, 7-14 dias) para se atingir o estado estacionário e o risco de acumulação e, consequente, toxicidade, podendo provocar

disritmias cardíacas devido ao prolongamento do intervalo QT (Auret & Schug, 2013; Routhier, Katz, & Brooks, 2007).

Conclui-se que ocasionalmente os doentes poderão beneficiar da utilização da metadona na dor oncológica neuropática, necessitando de doses menores daquelas que se previam. Contudo, devido à farmacocinética complexa, a prescrição deve ser realizada por clínicos com experiência (Auret & Schug, 2013; Cleary, 2007; Leppert, 2011).

- Buprenorfina

A buprenorfina funciona como um agonista parcial μ e como um antagonista do recetor κ mas apresenta maior afinidade para este recetor, sendo 25 a 50 vezes mais potente que a morfina (Cleary, 2007; Schug & Chandrasena, 2015).

Tem uma biodisponibilidade oral baixa, de aproximadamente de 10%. Ainda assim, por vezes recorre-se à utilização deste fármaco na sua forma oral na dor moderada, na segunda etapa da escada analgésica, por ter menos poder terapêutico (Mercadante, Ferrera, & Villari, 2007).

Devido à baixa biodisponibilidade oral, está também disponível sob diferentes formulações que evitam o efeito de primeira passagem extensivo presente na formulação *per os*. Existem formulações via sublingual que estão indicadas para o tratamento da dependência de estupefacientes, formulações transdérmicas que são mais indicadas para a dor crónica e formulações parentéricas. Apesar da experiência da utilização deste fármaco no tratamento da dor oncológica ser bastante limitada, existe alguma evidência clínica que esta última formulação pode ser vantajosa, particularmente quando comparado com o fentanil transdérmico (Cleary, 2007; S Deandrea, Corli, Moschetti, & Apolone, 2009; Mercadante et al., 2009; Mitra, Chowdhury, Shelley, & Williams, 2013; Poulain et al., 2008; Tassinari et al., 2011).

Partilha características inerentes ao grupo de fármacos em que está inserido, tendo um potencial efeito *ceiling* mas só em doses extremamente elevadas. Parece ser mais seguro que os outros opióides no que diz respeito à depressão respiratória, efeitos gastro-intestinais adversos (náuseas, vômitos e obstipação) e não tem risco de acumulação em casa de compromisso renal. Contrariamente a suposições prévias, tem capacidade de

substituir outros opióides mesmo quando estes são dados em doses elevadas (Davis, 2010, 2012).

A brupernofina é metabolizada no fígado em metabolitos ativos e excretada através do trato gastrointestinal, sendo seguro para os doentes com doença renal concomitante. Apresenta como desvantagem a possibilidade de prolongamento do intervalo de QTc, mas este efeito é menos provável do quando se utiliza metadona (Portenoy & Ahmed, 2014; Schug & Chandrasena, 2015).

A combinação de uma frequência de dosagem facilitada através da aplicação de um adesivo transdérmico (efeito terapêutico pode durar até 7 dias) e algumas características farmacológicas tais como, eficácia no tratamento de dependência dos opióides, um efeito *ceiling*, tornando complicado a ocorrência de depressão respiratórias, e menores efeitos sobre a função neuroendócrina que os agonistas puros dos recetores- μ , tornam a utilização deste fármaco vantajoso no doente oncológico (Davis, 2012).

Nos Estados Unidos, a formulação transdérmica está disponível em doses de 5 $\mu\text{g/h}$; 10 $\mu\text{g/h}$ e 20 $\mu\text{g/h}$; doses mais altas estão disponíveis noutros países. Como um agonista parcial, a administração de buprenorfina em doentes tratados com outros opióides tem o potencial de reduzir a dependência física se esta existe. (Portenoy & Ahmed, 2014).

Devido à elevada afinidade da buprenorfina para o recetor- μ , pode ocorrer toxicidade grave, que pode ser reversível através da utilização de elevadas doses de um antagonista (geralmente naloxona). Torna-se prudente limitar o tratamento para aqueles que são opióides “*naive*” ou para os que fazem um esquema terapêutico com doses reduzidas (Portenoy & Ahmed, 2014).

Os efeitos da ligação do fármaco ao recetor- μ inclui analgesia supra-espinal, depressão respiratória e miose enquanto que os efeitos antagonistas da ligação ao recetor κ estão limitados à analgesia espinal, disforia e efeitos psicomiméticos. Como a buprenorfina é um agonista parcial do recetor- μ , tem um perfil de segurança superior ao dos opióides agonistas totais dos recetores- μ , principalmente no que diz respeito à depressão respiratória (Cleary, 2007).

- Tapentadol

O tapentadol é um opióide utilizado no controlo da dor moderada a grave e tem sido utilizado com sucesso em doentes com dor oncológica (Riemsma et al., 2011).

É um fármaco relativamente recente e existem poucos estudos publicados sobre a sua utilização na dor oncológica. Tem um mecanismo de ação semelhante ao tramadol, tendo propriedades analgésicas mistas semelhantes. Assim, apresenta efeitos terapêuticos e limitações semelhantes ao tramadol, apresentando uma dose limite, devido ao efeito *ceiling*. Tem ainda riscos associados ao seu mecanismo monoaminérgico e consequentes interações com outros fármacos que induzam o mesmo mecanismo (Mercadante et al., 2013; Portenoy & Ahmed, 2014).

Tem menos afinidade para os recetor- μ comparado com os opióides agonistas dos recetores- μ puros mas apresenta inibição da recaptção das monoaminas. Esta reduzida afinidade resulta em menos efeitos adversos relacionados com o consumo dos opióides, principalmente os efeitos gastrointestinais típicos (obstipação, vômitos e náuseas). O efeito que exerce sobre as monoaminas explica a eficácia superior sobre a dor neuropática (Mercadante et al., 2013; Niesters et al., 2014; Schug & Chandrasena, 2015).

3.3. Efeitos adversos opióides

Os fármacos opióides são o tratamento de 1ª linha na dor aguda moderada a grave, sendo um exemplo a dor associada ao cancro (E. McNicol, 2007).

No entanto, as pesquisas realizadas sobre a eficácia e segurança de utilização dos fármacos opióides é mais profusa no que diz respeito a sua utilização em períodos curtos, em condições agudas. Esta situação não é a que se verifica a maioria das vezes, já que estes fármacos são bastante utilizados em condições crónicas, como no caso da doença oncológica (Kamdar, 2010).

Os efeitos adversos têm a capacidade de influenciar a qualidade de vida do doente, aumentando a morbilidade e podem afetar a adesão à terapêutica. Alguns efeitos adversos típicos da farmacologia opióide, excluindo a obstipação, podem vir a ser atenuados com a sua utilização prolongada. Contrariamente à disfunção sexual e

imunológica, que são efeitos adversos resultantes dos opióides que parecem estar relacionados com a utilização por longos períodos de tempo (Kamdar, 2010).

Deste modo, ao anteciparmos os efeitos adversos decorrentes da terapêutica utilizada, conseguirmos controlá-los, de forma a obter um melhor efeito terapêutico no doente com uma melhoria substancial na sua qualidade de vida (E. McNicol, 2007).

Uma revisão sistemática da terapêutica opióide utilizada na dor crónica não oncológica destacou os efeitos adversos principais que decorrem da sua utilização no grupo de doentes em que eram administrados os opióides comparativamente com o grupo placebo. Estes são apresentados com uma breve explicação na tabela 2 (Furlan, 2006).

Tabela 2 – Efeitos adversos principais consequentes à terapêutica opióide. Adaptado de E. McNicol, 2007; Portenoy & Ahmed, 2014.

Efeito Adversos	Comentário
Náuseas e Vômitos	<ul style="list-style-type: none"> • Incidência de 10-40%; • A própria dor induz náusea; • Estimulação do quimiorreceptor medular “zona de disparo” – contato com centro de vômito • Doses elevadas reduzem vômito – interação com o recetor-μ no centro antiemético
Prurido	<ul style="list-style-type: none"> • Incidência de 1% mas se administração for via epidural ou intratecal é de 8% e 46%, respetivamente; • Mecanismo não é totalmente compreendido; • Valores elevados na administração intra-espinal, pensa-se que se relacione com os recetores opióides presentes na medula espinal; • Opióides provocam a libertação de histamina pelos macrófagos • Desinibição de neurónios específicos do prurido pelos opióides; • Ativação central do subtipo dos recetores 5-hidroxitriptamina 3 (5-HT₃).
Sedação	<ul style="list-style-type: none"> • Mais frequente no início da terapêutica opióide ou quando há aumento da dose; • Sedação por períodos longos, causada por comorbilidades • Se não é resolvido farmacologicamente, a rotação de opióides é uma alternativa.
Micloclonia	<ul style="list-style-type: none"> • Incidência de 3% a 87% - depende do método de avaliação; • Depende da duração do tratamento e dosagem; • Precipitada por metabolitos dos fármacos opióides utilizados; • Desde espasmos leves das extremidades a convulsões generalizadas; • Resolve, normalmente, com rotação de opióides.
Delírio	<ul style="list-style-type: none"> • Doentes terminais, 2/3 dos casos causados por opióides; • Depende da via de administração de opióides e a sua lipofilicidade – quanto maior a rapidez na ocupação dos recetores, maior a probabilidade

	<ul style="list-style-type: none"> de mudanças cognitivas; • Rotação dos opióides útil.
Depressão Respiratória	<ul style="list-style-type: none"> • Potencialmente fatal mas tolerância a este efeito é desenvolvida rapidamente; • Raro em terapêutica crónica: normalmente a terapêutica é oral logo a concentração plasmática não é elevada e aumento da dose é sucessivo; • Mais provável se utilização conjunta com medicação sedativa, por exemplo, as benzodiazepinas;
Obstipação	<ul style="list-style-type: none"> • Efeito adverso mais comum em doentes oncológicos a realizar terapêutica opióide; • Resulta noutros efeitos adversos: distensão abdominal e refluxo gástrico; • Raramente desenvolvem tolerância; • Pode derivar de comorbilidades ou da própria doença oncológica, invés de opióides – desidratação, inatividade ou compressão da medula espinal; • Pode derivar de terapêutica adjuvante – antidepressivos, antiácidos, anticolinérgicos e diuréticos; • Atividade no recetor μ pelos opióides – atrasa esvaziamento gástrico, diminui peristaltismo e diminui motilidade intestinal.
Efeitos adversos associados à utilização crónica	
Sensibilidade anormal aumentada à dor	<ul style="list-style-type: none"> • Difícil de distinguir de tolerância aos opióides; • Resultado da produção de metabolitos opióides anti-analgésicos, aumento da função do recetor NMDA e aumento da libertação de endorfinas e péptidos anti-opioides; • Investigação do antagonismo do recetor NMDA - Ketamina
Mudanças hormonais	<ul style="list-style-type: none"> • Diminuição das hormonas sexuais associada à terapêutica opióide crónica; • Reposição de hormonas sexuais
Modulação imunológica	<ul style="list-style-type: none"> • Opióides responsáveis por causar imunossupressão; • Não há tratamento para este efeito adverso.

Estudos com evidências destes efeitos adversos, realizados em doentes oncológicos exclusivamente, são bastante reduzidos. Os resultados existentes são maioritariamente influenciados pelas comorbilidades e medicação adjuvante que estão associadas a estes doentes. Apresentam, também, uma duração curta, não abordando os efeitos da administração de fármacos opióides a longo prazo. Face às desvantagens previamente enumeradas e à quase ausência de demonstração da ocorrência das mesmas resulta na conclusão que os efeitos adversos associados aos doentes com patologia oncológica são subvalorizados (E. McNicol, 2007).

Quando ocorrem efeitos adversos com a terapêutica opióide potencialmente fatais, deverá ser administrado um antagonista dos recetores opióides μ , recorrendo-se mais

frequentemente à naloxona. Um exemplo de tal efeito é a depressão respiratória. Este fármaco só deve ser utilizado em casos graves e sintomáticos, devido ao risco de induzir um síndrome de abstinência agudo, o um aumento do ritmo cardíaco e da pressão arterial e cessação do efeito analgésico (van Dorp et al., 2006).

O tempo de semivida curto da naloxona pode induzir a necessidade de doses repetidas da mesma, particularmente em fármaco opióides com farmacocinética específica, como é o caso da metadona que tem uma ação prolongada. Alguns estudos sugerem ainda, que a hipoventilação resultante da terapêutica opióide com buprenorfina pode ser resistente à naloxona devido ao seu mecanismo de ação agonista-antagonista misto (van Dorp et al., 2006).

Apesar dos inúmeros efeitos adversos associados à terapêutica com fármacos opióides, estes continuam a ser a primeira escolha como analgésicos na dor moderada a grave, pelo menos até que surja terapêutica não opióide igualmente eficaz nos seus efeitos terapêuticos (E. McNicol, 2007).

Sempre que possível, deve-se recorrer-se à rotação de opióides ou à utilização de estratégias não opióides para a manipulação da dor. (Portenoy & Ahmed, 2014).

3.4. Utilização prática dos fármacos opióides na prática clínica

O tratamento a longo-prazo com fármaco opióides é baseado em princípios fidedignos e racionais. Visa proporcionar alívio da dor clinicamente significativo aos doentes, conjugando com a tolerabilidade aos efeitos adversos. Pretende-se que resulte num benefício em todas as dimensões da qualidade de vida do doente. Vários estudos referem diretrizes racionais para a seleção do fármaco, a via de administração a utilizar, a adequação da dose e controlo dos efeitos adversos (Breuer, Fleishman, Cruciani, & Portenoy, 2011; Cormie, Nairn, & Welsh, 2008; Kamdar, 2010; Portenoy, 2011).

3.4.1. Seleção do fármaco e via de administração

A terapêutica opióide, é normalmente, iniciada em doentes opióide “*naïve*” que conseguem utilizar medicação por via oral. O tratamento tradicional baseia-se em fármacos com início de ação curto, constituído por um único princípio ativo opióide ou por uma associação. Não existem evidências de efeitos específicos de um fármaco opióide relativamente a outro, assim, a escolha do mesmo depende da experiência do profissional de saúde, disponibilidade do fármaco, custo e experiência pessoal prévia do

doente. O início da terapêutica após titulação do fármaco opióide é feito com uma dose inicial equivalente a 5 a 15 mg de morfina por via oral, como visto anteriormente (Portenoy & Ahmed, 2014).

Se a dor persiste, e doses diárias múltiplas são necessárias, é comum a transição da terapêutica para uma formulação de ação prolongada. Esta mudança é vantajosa por reduzir o “fardo” associado à terapêutica oral e, potencialmente, melhorar a adesão terapêutica. Permite simplificar os regimes de administração e tem a capacidade de prevenir o início da dor, tanto a dor padrão como a irruptiva. Este último aspeto constitui uma grande vantagem terapêutica destas formulações (Mercadante, Villari, Ferrera, & Casuccio, 2004).

Apesar da escolha do opióide ser normalmente determinada pela experiência e disponibilidade do fármaco e custo, tem de se ter em atenção algumas classes especiais da população e mesmo diferenças existentes entre os próprios doentes. Nos doentes que apresentam história de abuso de álcool ou drogas, a buprenorfina transdérmica ou metadona devem ser consideradas. Existem estudos que demonstram a eficácia destes fármacos no tratamento de adições, apesar do impacto desta escolha na adesão em doentes oncológicos não ter sido ainda avaliado. Em doentes que apresentam função renal reduzida deve privilegiar-se a escolha de fármacos com metabolização hepática prévia, como o fentanil e a metadona. Outros exemplos são os doentes que não têm preferência pela troca para um fármaco de libertação prolongada ou doentes que experienciam dor que tem tendência a aumentar ao longo do tempo e que preferem uma terapêutica inicial com uma formulação de libertação prolongada (Caraceni et al., 2012b; Krakowski et al., 2003).

Tradicionalmente, as vias oral e transdérmica são as mais utilizadas na dor crónica, e vias alternativas são consideradas por razões específicas. A via intramuscular não é recomendada porque é bastante dolorosa e não apresenta nenhuma vantagem farmacológica e a via retal só costuma ser considerada quando a via oral não está disponível e a duração do tratamento é reduzida (Portenoy & Ahmed, 2014; Walsh & Tropiano, 2002).

A via parentérica é uma alternativa de administração em doentes com doença avançada e que necessitam de doses elevadas de fármacos opióides. Está disponível para fármacos como a morfina, a hidromorfina, a oximorfona, o levorfanol, o fentanil e a metadona. A

via intravenosa e subcutânea são frequentemente utilizadas, sendo particularmente úteis no tratamento da dor em doentes com doença avançada. A analgesia pode ser obtida escolhendo qualquer uma das duas vias (Jost & Roila, 2009; Wilcock et al., 2006).

A via intravenosa é das mais escolhidos e a dose utilizada de fármacos opióides é aproximadamente 33% da dose dada oralmente (Jost & Roila, 2009).

A infusão por via subcutânea envolve a inserção de um cateter tipo borboleta, por baixo da pele do tórax ou abdómen; qualquer fármaco ou combinação de fármacos pode ser administrado sob esta forma. No entanto, a metadona não deve ser providenciada sob esta via devido às potenciais reações cutâneas desenvolvidas no local da agulha (Wilcock et al., 2006).

No que diz respeito às injeções intramusculares, estas são tipicamente evitadas devido às reduzidas vantagens farmacocinéticas apresentadas associada à experiência dolorosa provocada quando comparado com a via intravenosa e subcutânea (Jost & Roila, 2009).

Para os doentes que apresentam capacidade de engolir, a via oral é preferida às vias parentéricas por evitar complicações associadas às últimas, como o desconforto no local de injeção, a dificuldade de administração e a infeção (Jost & Roila, 2009).

Os opióides transdérmicos são recomendados como terapêutica de 2^a linha quando a administração oral não é possível. Um exemplo é na incapacidade que alguns doentes apresentam em engolir quando há tumores da cabeça e pescoço ou doentes que se encontram saturados de regimes orais extensivos. Neste caso, os adesivos tornam-se a via mais adequada para estes (Jost & Roila, 2009; Mercadante et al., 2007; Schug & Chandrasena, 2015).

Estudos demonstram que os adesivos de fentanil e buprenorfina são os escolhidos em doentes que têm dificuldade de compatibilidade ou que não conseguem tolerar a morfina (Jost & Roila, 2009).

Apesar das recomendações, a seleção de um opióide é gerida por fatores como a experiência do profissional de saúde, experiência prévia do doente, custo e disponibilidade de opióides específicos na unidade de Saúde (Schug & Chandrasena, 2015).

3.4.2. Individualização da dose

Existe um debate contínuo na escolha da melhor forma para se iniciar a terapêutica opióide para o controlo da dor oncológica. No entanto, a evidência aponta para uma única abordagem - a titulação dos fármacos opióides (Portenoy & Ahmed, 2014).

O sucesso da terapêutica opióide necessita de uma adequada individualização da dose. É crucial que se titulem as doses dos fármacos opióides utilizadas de forma a se obter um controlo otimizado da dor e individualizado às necessidades de cada doente. Isto resulta num aumento da dose de seguro, permitindo a identificação da dose estável em que haja um equilíbrio entre o alívio adequado da dor e, um nível aceitável de efeitos adversos toleráveis, que inevitavelmente decorrem. Este processo é feito no início da terapêutica e periodicamente durante a mesma (Portenoy & Ahmed, 2014).

A titulação é um processo em que a dose de um opióide vai sendo modificada atempadamente, obtendo-se uma dose terapêutica ideal, no tempo certo e o mais adequada e personalizada possível ao estadio da dor (Jost & Roila, 2009; Ripamonti et al., 2012).

A titulação da dose inicial a utilizar é essencial para doentes opióide “*naive*”, isto é, indivíduos que nunca tenham feito terapêutica opióide prévia e, ainda mais importante, para doentes que estejam a iniciar a terapêutica da dor com fármacos opióides fortes. Para tal, recorre-se à utilização de um opióide forte cuja formulação seja de libertação imediata, por via oral. A morfina e a oxicodona são exemplos, administrando-se 5 mg, a cada 4 horas (Auret & Schug, 2013).

Neste processo está também, previsto a administração de doses de emergência a cada hora, se necessário. Doses analgésicas para a dor irruptiva devem, também ser tituladas de forma a aliviar as necessidades do doente e normalmente correspondem a 5 a 15% da dose diária administrada do opióide de longa ação (Portenoy, 2011).

Após a fase de titulação, a dosagem deve manter-se adequada à resposta do doente e à evolução da sua dor. Se o controlo da dor passar a inadequado, a dose administrada a cada 4 horas deve ser aumentada, num valor correspondente a 30 a 50% da dose diária total previamente calculada ou da dose diária administrada para a analgesia da dor irruptiva (Auret & Schug, 2013; Jost & Roila, 2009; Portenoy & Ahmed, 2014; WHO, 1996).

O aumento da dose é baseado no seguinte cálculo: 33 a 50% da média diária total da dose de fármaco utilizada nos dias precedentes (Portenoy & Ahmed, 2014).

A partir do momento em que o regime de administração do fármaco parece estável durante 24 horas, esta estabilidade vai manter-se ao longo de muito tempo e o doente pode efetivamente dar início à terapêutica ou substituir a terapêutica prévia por formulações orais de libertação prolongada. Nesta fase, estas formulações são preferíveis às de libertação imediata, e são dadas a cada 12 ou 24 horas, dependendo da formulação. Pode-se recorrer, também, à utilização de adesivos transdérmicos (Auret & Schug, 2013; Hanks et al., 2001; Ripamonti et al., 2012).

Não existe uma dose *ceiling* para os fármacos opióides agonistas puros do recetor μ e a dose é aumentada até o efeito terapêutico ser atingido ou os efeitos adversos se tornarem intoleráveis (Portenoy & Ahmed, 2014).

Aumentos da dose exagerados podem ocorrer por se sobrestimarem as necessidades analgésicas do doente. Deste modo, induz-se um aumento do risco dos efeitos adversos, sendo os mais preocupantes a depressão respiratória, ou morte. Rápido controlo da dor não deve excluir a segurança do doente, principalmente quando são utilizados opióides potencialmente letais. (Portenoy, 2011).

Caso a terapêutica de emergência seja baseada em fármacos opióides de libertação prolongada, deve-se, ao invés, preferir fármacos com um início de ação rápido e de curta duração. Se é necessário mais do que uma dose de emergência por dia, depois de todo o processo de titulação, o fundamento da terapêutica opióide tem de ser adaptado (Ripamonti et al., 2012).

A maioria dos doentes não necessita da dose diária superior ao equivalente de 300 mg de morfina oral. Torna-se prudente analisar a necessidade efetiva de uma dose superior a este valor. O aumento sucessivo da dose resulta em efeitos adversos intoleráveis e não controláveis. Nestes casos o regime terapêutico deve ser considerado inadequado ao doente, mostrando a necessidade de reavaliação das causas da dor e a possibilidade de existirem outros fatores associados para além da doença oncológica associados. Esta avaliação pode sugerir a necessidade de mudança de estratégia analgésica. Abordagens comuns são uma manipulação mais cuidada e centrada nos efeitos adversos, a adição de

analgésicos adjuvantes e a rotação de opióides (Mercadante & Portenoy, 2001; Portenoy & Ahmed, 2014).

3.4.3. Rotação dos opióides

A rotação de opióides ou a troca de opióides descreve o processo de substituir fármacos opióides, classificados como fortes e utilizados na 3ª etapa da escada analgésica da OMS por outro nesta incluído. A substituição de um opióide para o qual o doente apresenta uma resposta fraca para outro equivalente resulta, normalmente, em benefício terapêutico. Um estudo recente demonstrou que houve benefício em 31% dos doentes com dor oncológica em ambulatório que experienciaram rotação da sua terapêutica opióide (Reddy et al., 2013; Vadalouca, Moka, Argyra, Sikioti, & Siafaka, 2008).

As principais razões para a sua indicação são a toxicidade grave de opióides, a utilização de doses muito elevadas de um determinado opióide e a consequente dificuldade para ser administrado oral ou parentericamente, alguns síndromes dolorosos complexos e a resposta inadequada à titulação rápida o que levanta a suspeita de desenvolvimento de tolerância. Este processo permite um controlo mais eficaz da dor neuropática, dor irruptiva e da dependência. (Cajaraville, Carreras, Massó, & Tamés, 2002; Portenoy, 2011).

O seu objetivo prende-se com o aumento da eficácia da terapêutica opióide ou a redução dos efeitos adversos que advêm da mesma. Os motivos para este fenómeno não são, ainda, totalmente compreendidos. Pensa-se que resulte do fenómeno incompleto de tolerância-cruzada existente nos fármacos opióides, que ocorre nos subtipos do recetor- μ de cada individuo (Pasternak, 2014; Reddy et al., 2013).

De forma a se fazer a rotação do fármaco é necessário o cálculo da dose equivalente. A dose equivalente analgésica “*standard*” encontra-se resumida em tabelas de conversão, sendo um exemplo o existente na tabela 3. Esta informação tem origem num número elevado de estudos de potência dos fármacos, embora já não sejam inteiramente representativos da atual prática clínica (Knotkova, Fine, & Portenoy, 2009; Portenoy & Ahmed, 2014).

Tabela 3 – Taxas de conversão para a rotação dos fármacos opióides mais utilizados e respetivas apresentações. Adaptado de McPherson, 2010.

Fármaco	Fator (mg)		Apresentação
	Via Endovenosa (EV)	Via Oral	
Morfina	10	30	<ul style="list-style-type: none"> • Comprimidos/cápsulas de ação curta ou prolongada; • Solução oral; • EV.
Buprenorfina	0,3	0,4	<ul style="list-style-type: none"> • Comprimidos sublinguais; • EV; • Transdérmica.
Codeína	100	200	<ul style="list-style-type: none"> • Comprimidos; • Solução oral.
Fentanil	0,1	Não aplicável	<ul style="list-style-type: none"> • Injetável; • Transmucosa; • Transdérmica.
Hidrocodona	Não aplicável	30	<ul style="list-style-type: none"> • Só disponível em combinações com outros fármacos.
Hidromorfona	1,5	7,5	<ul style="list-style-type: none"> • Comprimidos; • Solução oral.
Metadona	1	3	<ul style="list-style-type: none"> • Comprimidos/cápsulas de ação curta ou prolongada; • Solução oral.
Oxicodona	10	20	<ul style="list-style-type: none"> • Comprimidos/cápsulas de ação curta ou prolongada; • Solução oral;
Oximorfona	1	10	<ul style="list-style-type: none"> • Comprimidos de ação curta ou prolongada; • Solução oral; • EV.
Tramadol	100	120	<ul style="list-style-type: none"> • Comprimidos de ação curta ou prolongada; • EV.

Os dados presentes nestas tabelas baseam-se em estudos de dor aguda, sendo que a dor oncológica é caracterizada como crónica na maioria das vezes. Outras fragilidades dizem respeito ao facto dos doentes terem tido pouca exposição prévia aos opióides e os resultados terem sido avaliados após doses únicas; os indivíduos não serem étnica e racialmente diversos e existir pouca informação relativamente a grupos específicos, como a população geriátrica e infantil (Knotkova et al., 2009; Portenoy & Ahmed, 2014; Vissers, Besse, Hans, Devulder, & Morlion, 2010).

Devido às vieses apresentadas e à variabilidade inter-individual na resposta aos opióides pelos doentes, taxas de conversão tabeladas necessitam de ser utilizadas com cuidado. A análise crítica por parte do médico é crucial, concluindo-se que os ratios existentes nas tabelas devem ser adaptados de forma a assegurar a segurança do doente durante o

processo de rotação dos fármacos. Uma overdose com terapêutica opióide consegue ser evitada, na maioria das vezes, se houver uma redução da dose e uma análise subjetiva da dor pelo profissional de saúde, procedimento contemplado nas *guidelines* de referência nesta área (Knotkova et al., 2009; Nalamachu, 2012; Portenoy & Ahmed, 2014).

3.4.4. Utilização de fármacos analgésicos coadjuvantes

Os fármacos analgésicos coadjuvantes são medicamentos cuja indicação terapêutica principal é outra que não o alívio da dor, mas que exercem uma ação analgésica em determinado tipo de dores. São utilizados para melhorar a eficácia dos analgésicos opióides ou em algumas situações ser, mesmo, a primeira escolha analgésica (Cajaraville et al., 2002; Schug & Chandrasena, 2015).

Têm indicação quando a dor presente tem uma resposta inadequada aos opióides, quando se quer reduzir os efeitos adversos dos opióides ou quando se trata de síndromes da dor complexos. Um exemplo é a dor neuropática provocada por metástases ósseas. Estes fármacos podem ser incorporados em cada uma das etapas da escada analgésica da OMS de forma a obter um alívio ótimo da dor. Os adjuvantes apresentam outros efeitos para além de obtenção de analgesia, o que deve ser considerado durante a prescrição. A tabela 4 resume as principais classes terapêuticas utilizadas e suas características (Cajaraville et al., 2002; Schug & Chandrasena, 2015).

Devido à pouca literatura existente no tratamento da dor neuropática neste grupo específico da população, a maioria das recomendações foram extrapoladas de grupos de população com dor não oncológica (Swarm et al., 2010).

Os antidepressivos e anticonvulsivantes são o fundamento da terapêutica não opióide, de acordo com a NCCN. Um estudo recente mostrou que a utilização de pregabalina reduziu a necessidade de administrar morfina como fármaco de emergência, quando comparado com a amitriptilina, gabapentina, e placebo (Mishra, Bhatnagar, Goyal, Rana, & Upadhy, 2012).

A gabapentina e pregabalina estão recomendadas por alguns autores como terapêutica de primeira linha para doentes com uma resposta inadequada aos opióides (Portenoy & Ahmed, 2014).

Tabela 4 – Principais classes de medicamentos adjuvantes na terapêutica da dor. Adaptado de Cajaraville et al., 2002; Paice & Ferrell, 2011; Schug & Chandrasena, 2015; Vardy & Agar, 2014.

Fármaco	Mecanismo de ação	Comentários
Antidepressivos		<ul style="list-style-type: none"> • Úteis na dor neuropática; • Uso limitado por efeitos anticolinérgicos; • Dose e tempo para obter efeito analgésico inferiores à da ação como antidepressivo.
Tricíclicos (AT) <ul style="list-style-type: none"> • Amtriptilina • Nortriptilina 	Inibem a recaptação de serotonina e noradrenalina: aumentando as vias inibitórias da dor descendentes com efeitos adicionais no recetor NMDA e canais de sódio.	<ul style="list-style-type: none"> • 1ª linha na dor neuropática – efetivos na dor proveniente da compressão do nervo e infiltração pós quimioterapia e radioterapia;
Inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) <ul style="list-style-type: none"> • Paroxetina • Duloxetina 	Inibem a recaptação de serotonina.	<ul style="list-style-type: none"> • Resultados promissores na dor neuropática relacionada com o cancro; • Melhor perfil de efeitos adversos que os AT.
Anticonvulsionantes		<ul style="list-style-type: none"> • 1ª linha dor neuropática • Indutores da CYP 450 - interagem com terapêutica anti-cancerígena e outras; • Monitorização cuidadosa; • Igual dose que a utilizada como anticonvulsionante.
<ul style="list-style-type: none"> • Gabapentina • Pregabalina 	Moduladores da subunidade $\alpha 2\delta$ dos canais de cálcio pré-sinápticos, assim, inibem libertação de neurotransmissores excitatórios.	<ul style="list-style-type: none"> • Melhores anticonvulsionantes para a dor neuropática; • Metabolitos ativos, excretados primariamente pelo rim e com interações farmacológicas mínimas; • Efetivas na mucosite induzida pela quimioterapia ou radioterapia e tem propriedades ansiolíticas significativas.
Corticosteróides	Moduladores da percepção da dor - Receptores esteróides estão presentes nas estruturas nervosas o que permite que regulem atividade nervosa da transmissão da dor.	<ul style="list-style-type: none"> • Mais utilizados; • Indicados na compressão medular, aumento da pressão intracraniana e metástases ósseas; • Utilizado quando o efeito anti-inflamatório é vantajoso; • Outras vantagens – melhoram apetite, ação antiemética.
<ul style="list-style-type: none"> • Dexametasona 		<ul style="list-style-type: none"> • Atividade mineralcorticóide reduzida – menos retenção de fluidos; • Mecanismo de ação e tempo de ação prolongado.
Anestésicos locais <ul style="list-style-type: none"> • Lidocaína 	Inibe dor por bloqueio da transferência de iões através da membrana.	<ul style="list-style-type: none"> • Adesivos de lidocaína a 5% desenvolvidos inicialmente para neuralgia pós-herpética; • Efetivo na dor neuropática; • Maior vantagem – sem efeitos adversos sistémicos
Outros		<ul style="list-style-type: none"> • Só na dor neuropática não aliviada com outras alternativas

<ul style="list-style-type: none"> • Cetamina 	Antagonista do recetor NMDA – bloqueia a ligação do glutamato e outros aminoácidos excitatórios às terminações nervosas da medula espinal.	<ul style="list-style-type: none"> • Usado na dor oncológica devido ao seu mecanismo de ação; • Administração parentérica, oral, intranasal e transmucosa; • Dose limitada por efeitos adversos psicomiméticos.
<ul style="list-style-type: none"> • Canabinóides 	Recetores canabinóides CB1 e CB2 têm sido analisados no controlo da dor.	<ul style="list-style-type: none"> • Utilização contraditória na analgesia mas resultado positivos na dor oncológica; • Nebulizadores nasais em alguns países; • Benefícios antieméticos e melhoria do apetite. • Preocupações com segurança na utilização crónica.
Bifosfonatos <ul style="list-style-type: none"> • Pamidronato • Clodronato 	Inibidores seletivos da reabsorção óssea osteoclástica.	<ul style="list-style-type: none"> • Útil na dor associada a metástases ósseas, com padrão osteolítico
Radionucleídeos <ul style="list-style-type: none"> • Cloreto de estrôncio 89 		<ul style="list-style-type: none"> • Útil na dor associada a metástases ósseas, com padrão osteoblástico
Denosumab	Anticorpo monoclonal humano do recetor ativador do fator ligando kappa-B nuclear.	<ul style="list-style-type: none"> • Redução da perda óssea e doentes com metástases ósseas; • Comparado com bifosfonatos: melhor perfil analgésico e de efeitos adversos

3.4.5 Controlo da dor irruptiva

A dor irruptiva é definida por impulsos episódicos de dor lancinante, de curta duração sobre uma dor de fundo padronizada e controlada com fármacos opióides. Este fenómeno é bastante prevalente em doentes oncológicos. As *guidelines* recomendam uma análise compreensiva seguida de um plano individualizado de controlo desta dor (Caraceni et al., 2012).

A administração das doses suplementares de opióides é normalmente considerada na maioria dos doentes com dor oncológica crónica submetidos a terapêutica opióide de ação prolongada. Este processo, conhecido como a dose de “emergência”, é uma abordagem amplamente aceite para controlar a dor irruptiva. A dose de emergência corresponde a 5% a 15% da dose diária de terapêutica opióide utilizada para a dor padronizada (Silvia Deandrea et al., 2014; Portenoy & Ahmed, 2014).

São recomendadas formulações orais de libertação imediata como terapêutica de primeira linha. As vantagens destas preparações opióides é a facilidade de administração, início de ação rápido, resultando em analgesia quase imediata e experiência de uso relativamente extensa. A morfina, oxicodona, hidromorfona, buprenorfina e metadona estão disponíveis sob esta forma de ação imediata. O fentanil de libertação imediata é também utilizado, por via transmucosa (Leppert, 2010; Mercadante, 2012; Portenoy & Ahmed, 2014).

Existem seis formulações de fentanil aprovadas com indicação para a dor irruptiva - “pastilhas”, comprimidos sub-linguais, nebulizador nasal, comprimidos efervescentes, nebulizador sub-lingual e adesivo bucal. Estudos destas formulações mostraram a sua eficácia na dor irruptiva, com início de ação mais rápido do que com a formulação oral (Giovambattista Zeppetella, 2013).

Outra opção é a morfina via intravenosa. Duas meta-análises recentes mostram que preparações de fentanil transmucosa são mais eficazes que a morfina oral neste padrão de dor (Grape et al., 2010; Jandhyala, Fullarton, & Bennett, 2013; G Zeppetella & Ribeiro, 2015).

A farmacoterapia não opióide, como o paracetamol, AINE, bifosfonatos, clonidina e cetamina poderá ser útil. As *guidelines* sugerem também a utilização de métodos não farmacológicos, como a radioterapia e intervenções cirúrgicas (Leppert, 2011).

IV. Conclusões

A dor oncológica continua a ser um dos sintomas mais comuns e mais preocupantes da doença do Cancro e o controlo da mesma requer uma compreensão da fisiopatologia da dor, avaliação do seu grau e consequente escolha do esquema terapêutico específico para cada doente e situação clínica e, ainda, uma constante reavaliação do doente.

A investigação da fisiopatologia da dor oncológica específica assim como de todos os mecanismos que esta envolve, é ainda pouco frequente, não havendo ainda um consenso no que a este tema respeita. A maioria dos estudos do mecanismo da dor para além de serem inconclusivos são relacionados com quadros de dor não oncológicos, sendo este um enorme entrave na obtenção de um adequado controlo da dor oncológica.

O tratamento da dor oncológica baseia-se primariamente numa abordagem farmacoterapêutica, com fundamento nas *guidelines* desenvolvidas pela Organização Mundial de Saúde e que têm vindo a ser ajustadas com o passar dos anos. Prevê também a utilização de fármacos adjuvantes em conjunto com um escrutínio clínico por parte do profissional de saúde.

Apesar da recente tentativa de desenvolvimento de mais estudos em alguns domínios da dor oncológica, a maioria da abordagem terapêutica é ainda baseada em estudos pouco específicos e inconclusivos, reforçando a importância da avaliação e julgamento clínico nesta abordagem. De qualquer forma, os vários anos de pesquisa e experiência não mudaram o consenso que a farmacoterapia com fármacos opióides deve ser a principal abordagem para o tratamento de doentes com dor consequente ao cancro.

O alívio da dor oncológica tem vindo a ser possível obter-se em muitos doentes desde que utilizadas as técnicas mais apropriadas e utilizando os fármacos de forma segura e segundo as suas indicações.

No futuro, pretende-se que seja dedicado à procura de evidências mais fidedignas e direcionadas especificamente para a dor oncológica de forma a otimizarem-se as *guidelines* maximizando os recursos e obtendo-se um alívio da dor oncológica mais certo e rápido.

O farmacêutico deverá conhecer profundamente as *guidelines* de referência nesta área, as várias estratégias de tratamento da dor oncológica crónica e irruptiva e as especificidades farmacocinéticas e farmacodinâmicas dos vários agentes utilizados na analgesia desta dor. Só assim poderá ajudar na seleção da alternativa que melhor corresponde às necessidades de alívio de dor de cada doente oncológico, contribuindo para o aumento da sua qualidade de vida e, simultaneamente, para o uso racional dos fármacos e a sustentabilidade do sistema de saúde.

Bibliografia

- Access to Controlled Medications Programme. (2007). *WHO*.
- Andersen, K. G., & Kehlet, H. (2011). Persistent Pain After Breast Cancer Treatment: A Critical Review of Risk Factors and Strategies for Prevention. *The Journal of Pain*, 12(7), 725–746. <http://doi.org/10.1016/j.jpain.2010.12.005>
- Auret, K., & Schug, S. A. (2013). Pain management for the cancer patient - current practice and future developments. *Best Practice & Research. Clinical Anaesthesiology*, 27(4), 545–61. <http://doi.org/10.1016/j.bpa.2013.10.007>
- Ballantyne, J. C. (2012). Identification and Treatment of Neuropathic Pain in Patients with Cancer. *Pain Clinical Updates*, 20(2), 1–6.
- Baron, J. A., Sandler, R. S., Bresalier, R. S., Lanus, A., Morton, D. G., Riddell, R., ... DeMets, D. L. (2008). Cardiovascular events associated with rofecoxib: final analysis of the APPROVe trial. *The Lancet*, 372(9651), 1756–1764. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61490-7](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61490-7)
- Blieden, M., Paramore, L. C., Shah, D., & Ben-Joseph, R. (2014). A perspective on the epidemiology of acetaminophen exposure and toxicity in the United States. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 7(3), 341–348. <http://doi.org/10.1586/17512433.2014.904744>
- Bostrom, E., Hammarlund-Udenaes, M., & Simonsson, U. S. (2008). Blood-brain barrier transport helps to explain discrepancies in in vivo potency between oxycodone and morphine. *Anesthesiology*, 108(3), 495–505. <http://doi.org/10.1097/ALN.0b013e318164cf9e.00000542-200803000-00022> [pii]
- Breivik, H., Cherny, N., Collett, B., de Conno, F., Filbet, M., Foubert, a J., ... Dow, L. (2009). Cancer-related pain: a pan-European survey of prevalence, treatment, and patient attitudes. *Annals of Oncology : Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, 20(8), 1420–1433. <http://doi.org/10.1093/annonc/mdp001>
- Breuer, B., Fleishman, S. B., Cruciani, R. A., & Portenoy, R. K. (2011). Medical oncologists' attitudes and practice in cancer pain management: A national survey. *Journal of Clinical Oncology*, 29(36), 4769–4775. <http://doi.org/10.1200/JCO.2011.35.0561>
- Burness, C. B., & Keating, G. M. (2014). Oxycodone/Naloxone Prolonged-Release: A Review of Its Use in the Management of Chronic Pain While Counteracting

- Opioid-Induced Constipation. *Drugs*, 74(3), 353–375.
<http://doi.org/10.1007/s40265-014-0177-9>
- Burton, A. W., Chai, T., & Smith, L. S. (2014). Cancer pain assessment. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care*, 8(2), 112–116.
<http://doi.org/10.1097/SPC.0000000000000047>
- Cachia, E., & Ahmedzai, S. H. (2011). Transdermal opioids for cancer pain. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care*, 5(1), 15–19.
<http://doi.org/10.1097/SPC.0b013e3283437a39>
- Cajaraville, G., Carreras, M. J., Massó, J., & Tamés, M. J. (2002). Oncología. *Libro de Farmacia Hospitalaria*, 1171–1226.
- Caraceni, A., Hanks, G., Kaasa, S., Bennett, M. I., Brunelli, C., Cherny, N., ... Zeppetella, G. (2012a). Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *The Lancet Oncology*, 13(2), e58–e68. [http://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70040-2](http://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70040-2)
- Cherny, N. (2004). The pharmacologic management of cancer pain. *Journal Oncology*.
<http://doi.org/http://dx.doi.org/10.1089/jpm.2007.9842>
- Christo, P. J., & Mazloomdoost, D. (2008). Cancer Pain and Analgesia. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1138(1), 278–298.
<http://doi.org/10.1196/annals.1414.033>
- Cleary, J. F. (2007). The Pharmacologic Management of Cancer Pain. *Journal of Palliative Medicine*, 10(6), 1369–1394. <http://doi.org/10.1089/jpm.2007.9842>
- Cohen, E., Botti, M., Hanna, B., Leach, S., Boyd, S., & Robbins, J. (2008). Pain Beliefs and Pain Management of Oncology Patients. *Cancer Nursing*, 31(2), E1–E8.
<http://doi.org/10.1097/01.NCC.0000305693.67131.7d>
- Coordenador, B., Manuel Caseiro, J., & Manuel Castro Lopes Fisiopatologia da Dor José Manuel Castro Lopes Biblioteca da Dor Coordenador, J. (n.d.). Fisiopatologia da Dor.
- Cormie, P., Nairn, M., & Welsh, J. (2008). Control of pain in adults with cancer. *Intercollegiate Guidelines Network, Scottish*.
- Crist, R. C., & Berrettini, W. H. (2014). Pharmacogenetics of OPRM1. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 123, 25–33. <http://doi.org/10.1016/j.pbb.2013.10.018>
- Davies, A., Zeppetella, G., Andersen, S., Damkier, A., Vejlgaard, T., Nauck, F., ... Buchanan, A. (2011). Multi-centre European study of breakthrough cancer pain: Pain characteristics and patient perceptions of current and potential management

- strategies. *European Journal of Pain*, 15(7), 756–763.
<http://doi.org/10.1016/j.ejpain.2010.12.004>
- Davis, M. P. (2010). Re: Establishing “Best Practices” for Opioid Rotation. *Journal of Pain and Symptom Management*, 39(1), e1–e2.
<http://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2009.09.002>
- Davis, M. P. (2012). Twelve Reasons for Considering Buprenorphine as a Frontline Analgesic in the Management of Pain. *The Journal of Supportive Oncology*, 10(6), 209–219. <http://doi.org/10.1016/j.suponc.2012.05.002>
- Deandrea, S., Corli, O., Consonni, D., Villani, W., Greco, M. T., & Apolone, G. (2014). Prevalence of Breakthrough Cancer Pain: A Systematic Review and a Pooled Analysis of Published Literature. *Journal of Pain and Symptom Management*, 47(1), 57–76. <http://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2013.02.015>
- Deandrea, S., Corli, O., Moschetti, I., & Apolone, G. (2009). Therapeutics and Clinical Risk Management Managing severe cancer pain: the role of transdermal buprenorphine: a systematic review. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 5, 707–718.
- Dühmke, R., Cornblath, D., & Hollingshead, J. (2004). Tramadol for neuropathic pain. In R. M. Dühmke (Ed.), *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. <http://doi.org/10.1002/14651858.CD003726.pub2>
- Eisenberg, E., Friction, J. R., Giamberardino, M. A., Goh, C., Jadad, A. R., Lipkowski, A. W., ... Wittink, H. M. (2006). Breakthrough Pain in Cancer Patients. *Journal of General Internal Medicine*, 19(S1), 14–15. http://doi.org/10.1111/j.1525-1497.2004.S1003_3.x
- Fallon, M. T. (2013). Neuropathic pain in cancer. *British Journal of Anaesthesia*, 111(1), 105–111. <http://doi.org/10.1093/bja/aet208>
- Furlan, A. D. (2006). Opioids for chronic noncancer pain: a meta-analysis of effectiveness and side effects. *Canadian Medical Association Journal*, 174(11), 1589–1594. <http://doi.org/10.1503/cmaj.051528>
- Giglio, P., & Gilbert, M. R. (2010). Neurologic Complications of Cancer and its Treatment. *Current Oncology Reports*, 12(1), 50–59.
<http://doi.org/10.1007/s11912-009-0071-x>
- Gillman, P. K. (2005). Monoamine oxidase inhibitors, opioid analgesics and serotonin toxicity. *British Journal of Anaesthesia*, 95(4), 434–441.
<http://doi.org/10.1093/bja/aei210>

- Goodwin, P. J., Bruera, E., & Stockler, M. (2014). Pain in Patients With Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 32(16), 1637–1639.
<http://doi.org/10.1200/JCO.2014.55.3818>
- Goudas, L. C., Bloch, R., Gialeli-Goudas, M., Lau, J., & Carr, D. B. (2005). The Epidemiology of Cancer Pain. *Cancer Investigation*, 23(2), 182–190.
<http://doi.org/10.1081/CNV-50482>
- Grape, S., Schug, S. A., Lauer, S., & Schug, B. S. (2010). Formulations of Fentanyl for the Management of Pain. *Drugs*, 70(1), 57–72. <http://doi.org/10.2165/11531740-000000000-00000>
- Hanks, G. W., Conno, F. de, Cherny, N., Hanna, M., Kalso, E., McQuay, H. J., ... Ventafridda, V. (2001). Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. *British Journal of Cancer*, 84(5), 587–593.
<http://doi.org/10.1054/bjoc.2001.1680>
- Jandhyala, R., Fullarton, J. R., & Bennett, M. I. (2013). Efficacy of Rapid-Onset Oral Fentanyl Formulations vs. Oral Morphine for Cancer-Related Breakthrough Pain: A Meta-Analysis of Comparative Trials. *Journal of Pain and Symptom Management*, 46(4), 573–580. <http://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2012.09.009>
- Jost, L., & Roila, F. (2009). Management of cancer pain: ESMO Clinical Recommendations. *Annals of Oncology*, 20(Supplement 4), iv170-iv173.
<http://doi.org/10.1093/annonc/mdp164>
- Kamdar, M. M. (2010). Principles of Analgesic Use in the Treatment of Acute Pain and Cancer Pain, Sixth Edition. *Journal of Palliative Medicine*, 13(2), 217–218.
<http://doi.org/10.1089/jpm.2010.9854>
- Kharasch, E. D., & Stubbert, K. (2013). Role of Cytochrome P4502B6 in Methadone Metabolism and Clearance. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 53(3), 305–313. <http://doi.org/10.1002/jcph.1>
- Knotkova, H., Fine, P. G., & Portenoy, R. K. (2009). Opioid Rotation: The Science and the Limitations of the Equianalgesic Dose Table. *Journal of Pain and Symptom Management*, 38(3), 426–439. <http://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2009.06.001>
- Koike, H., Tanaka, F., & Sobue, G. (2011). Paraneoplastic neuropathy. *Current Opinion in Neurology*, 24(5), 504–510. <http://doi.org/10.1097/WCO.0b013e32834a87b7>
- Krakowski, I., Theobald, S., Balp, L., Bonnefoi, M. P., Chvetzoff, G., Collard, O., ... Fabre, N. (2003). Summary version of the Standards, Options and Recommendations for the use of analgesia for the treatment of nociceptive pain in

- adults with cancer (update 2002). *British Journal of Cancer*, 89, S67–S72.
<http://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601086>
- Lafrance, J.-P., & Miller, D. R. (2009). Selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of acute kidney injury. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 18(10), 923–931. <http://doi.org/10.1002/pds.1798>
- Lanza, F. L., Chan, F. K. L., & Quigley, E. M. M. (2009). Guidelines for Prevention of NSAID-Related Ulcer Complications. *The American Journal of Gastroenterology*, 104(3), 728–738. <http://doi.org/10.1038/ajg.2009.115>
- Leppert, W. (2010). Role of intranasal fentanyl in breakthrough pain management in cancer patients. *Cancer Management and Research*, 2, 225–232.
<http://doi.org/10.2147/CMR.S7926>
- Leppert, W. (2011). Pain Management in Patients with Cancer: Focus on Opioid Analgesics. *Current Pain and Headache Reports*, 15(4), 271–279.
<http://doi.org/10.1007/s11916-011-0201-7>
- Madigan, D., Sigelman, D. W., Mayer, J. W., Furberg, C. D., & Avorn, J. (2012). Under-reporting of cardiovascular events in the rofecoxib Alzheimer disease studies. *American Heart Journal*, 164(2), 186–193.
<http://doi.org/10.1016/j.ahj.2012.05.002>
- Mantyh, P. W., Clohisy, D. R., & Koltzenburg, M. (2002). Molecular mechanisms of cancer pain. *Nature Reviews Cancer*, 2(3), 201–209. <http://doi.org/10.1038/nrc747>
- McGeeney, B. E. (2008). Adjuvant Agents in Cancer Pain. *The Clinical Journal of Pain*, 24(Supplement 10), S14–S20.
<http://doi.org/10.1097/AJP.0b013e31816b5976>
- McNicol, E. (2007). Opioid Side Effects. *Pain: Clinical Updates*, XV(2). Retrieved from http://www.iasp-pain.org/AM/Template.cfm?Section=Clinical_Updates&Template=/TaggedPage/TaggedPageDisplay.cfm&TPLID=5&ContentID=1566\npapers2://publication/uuid/F2811EF9-5330-4FCB-92AD-B2CB0E7A25FC
- McNicol, E. D., Strassels, S., Goudas, L., Lau, J., & Carr, D. B. (2005). NSAIDs or paracetamol, alone or combined with opioids, for cancer pain. In E. D. McNicol (Ed.), *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. <http://doi.org/10.1002/14651858.CD005180>
- McPherson, M. L. (2010). *Desmystifying Opioid Conversion Calculation*. American Society of Health-System Pharmacists.

- Mercadante, S. (2012). Pharmacotherapy for Breakthrough Cancer Pain. *Drugs*, 72(2), 181–190. <http://doi.org/10.2165/11597260-000000000-00000>
- Mercadante, S., Ferrera, P., & Villari, P. (2007). Is there a ceiling effect of transdermal buprenorphine? Preliminary data in cancer patients. *Supportive Care in Cancer*, 15(4), 441–444. <http://doi.org/10.1007/s00520-006-0169-8>
- Mercadante, S., & Portenoy, R. K. (2001). Opioid Poorly-Responsive Cancer Pain. Part 3. Clinical Strategies to Improve Opioid Responsiveness. *Journal of Pain and Symptom Management*, 21(4), 338–354. [http://doi.org/10.1016/S0885-3924\(01\)00250-0](http://doi.org/10.1016/S0885-3924(01)00250-0)
- Mercadante, S., Porzio, G., Aielli, F., Adile, C., Verna, L., Ficorella, C., ... Casuccio, A. (2013). Opioid switching from and to tapentadol extended release in cancer patients: conversion ratio with other opioids. *Current Medical Research and Opinion*, 29(6), 661–666. <http://doi.org/10.1185/03007995.2013.791617>
- Mercadante, S., Porzio, G., Ferrera, P., Aielli, F., Verna, L., Tirelli, W., ... Casuccio, A. (2009). Low doses of transdermal buprenorphine in opioid-naïve patients with cancer pain: A 4-week, nonrandomized, open-label, uncontrolled observational study. *Clinical Therapeutics*, 31(10), 2134–2138. <http://doi.org/10.1016/j.clinthera.2009.10.013>
- Miranda, N., & Portugal, C. (2016). Doenças Oncológicas em Números 2015 - Programa Nacional para as Doenças Oncológicas, 5–65.
- Mishra, S., Bhatnagar, S., Goyal, G. N., Rana, S. P. S., & Upadhyay, S. P. (2012). A Comparative Efficacy of Amitriptyline, Gabapentin, and Pregabalin in Neuropathic Cancer Pain: A Prospective Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Study. *American Journal of Hospice and Palliative Medicine*, 29(3), 177–182. <http://doi.org/10.1177/1049909111412539>
- Mitra, F., Chowdhury, S., Shelley, M., & Williams, G. (2013). A Feasibility Study of Transdermal Buprenorphine Versus Transdermal Fentanyl in the Long-Term Management of Persistent Non-Cancer Pain. *Pain Medicine*, 14(1), 75–83. <http://doi.org/10.1111/pme.12011>
- Moffat, R., & Rae, C. P. (2011). Anatomy, physiology and pharmacology of pain. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, 12(1), 12–15. <http://doi.org/10.1016/j.mpaic.2010.10.011>
- Moore, R. A., Derry, S., McQuay, H. J., & Paling, J. (2008). What do we know about communicating risk? A brief review and suggestion for contextualising serious, but

- rare, risk, and the example of cox-2 selective and non-selective NSAIDs. *Arthritis Research & Therapy*, 10(1), R20. <http://doi.org/10.1186/ar2373>
- Moura, F. H., & George, H. M. (2013). Anti-inflamatórios não esteroides sistêmicos em adultos: orientações para a utilização de inibidores da COX-2, 1–9.
- Nabal, M., Librada, S., Redondo, M. J., Pigni, A., Brunelli, C., & Caraceni, A. (2012). The role of paracetamol and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in addition to WHO Step III opioids in the control of pain in advanced cancer. A systematic review of the literature. *Palliative Medicine*, 26(4), 305–312. <http://doi.org/10.1177/0269216311428528>
- Nabal, M., Librada, S., Redondo, M. J., Pigni, A., Brunelli, C., & Caraceni, A. (2012). The role of paracetamol and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in addition to WHO Step III opioids in the control of pain in advanced cancer. A systematic review of the literature. *Palliative Medicine*, 26(4), 305–12. <http://doi.org/10.1177/0269216311428528>
- Nalamachu, S. R. (2012). Opioid Rotation in Clinical Practice. *Advances in Therapy*, 29(10), 849–863. <http://doi.org/10.1007/s12325-012-0051-7>
- Nersesyan, H., & Slavin, K. V. (2007). Current approach to cancer pain management: Availability and implications of different treatment options. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 3(3), 381–400.
- Niesters, M., Proto, P. L., Aarts, L., Sarton, E. Y., Drewes, A. M., & Dahan, A. (2014). Tapentadol potentiates descending pain inhibition in chronic pain patients with diabetic polyneuropathy. *British Journal of Anaesthesia*, 113(1), 148–156. <http://doi.org/10.1093/bja/aeu056>
- Ong, C. K. S., Seymour, R. A., Lirk, P., & Merry, A. F. (2010). Combining Paracetamol (Acetaminophen) with Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs: A Qualitative Systematic Review of Analgesic Efficacy for Acute Postoperative Pain. *Anesthesia & Analgesia*, 1. <http://doi.org/10.1213/ANE.0b013e3181cf9281>
- Ossipov, M. H., Dussor, G. O., & Porreca, F. (2010). Central modulation of pain. *Journal of Clinical Investigation*, 120(11), 3779–3787. <http://doi.org/10.1172/JCI43766>
- Paice, J. A., & Ferrell, B. (2011). The Management of Cancer Pain. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 61(3), 157–182. <http://doi.org/10.3322/caac.20112>. Available
- Paice, J. A., & Von Roenn, J. H. (2014). Under- or overtreatment of pain in the patient

- with cancer: How to achieve proper balance. *Journal of Clinical Oncology*, 32(16), 1721–1726. <http://doi.org/10.1200/JCO.2013.52.5196>
- Pasternak, G. W. (2014). Opioids and their receptors: Are we there yet? *Neuropharmacology*, 76, 198–203. <http://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.03.039>
- Pigni, A., Brunelli, C., & Caraceni, A. (2011). The role of hydromorphone in cancer pain treatment: a systematic review. *Palliative Medicine*, 25(5), 471–477. <http://doi.org/10.1177/0269216310387962>
- Portenoy, R. K. (2011). Treatment of cancer pain. *The Lancet*, 377(9784), 2236–2247. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60236-5](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60236-5)
- Portenoy, R. K., & Ahmed, E. (2014). Principles of opioid use in cancer pain. *Journal of Clinical Oncology*, 32(16), 1662–1670. <http://doi.org/10.1200/JCO.2013.52.5188>
- Poulain, P., Denier, W., Douma, J., Hoerauf, K., Šamija, M., Sopata, M., & Wolfram, G. (2008). Efficacy and Safety of Transdermal Buprenorphine: A Randomized, Placebo-Controlled Trial in 289 Patients with Severe Cancer Pain. *Journal of Pain and Symptom Management*, 36(2), 117–125. <http://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2007.09.011>
- Radbruch, L., & Elsner, F. (2005). Emerging analgesics in cancer pain management. *Expert Opinion on Emerging Drugs*, 10(1), 151–171. <http://doi.org/10.1517/14728214.10.1.151>
- Raphael, J., Ahmedzai, S., Hester, J., Urch, C., Barrie, J., Williams, J., ... Sparkes, E. (2010). Cancer Pain: Part 1: Pathophysiology; Oncological, Pharmacological, and Psychological Treatments: A Perspective from the British Pain Society Endorsed by the UK Association of Palliative Medicine and the Royal College of General Practitioners. *Pain Medicine*, 11(5), 742–764. <http://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2010.00840.x>
- Reddy, A., Yennurajalingam, S., Pulivarthi, K., Palla, S. L., Wang, X., Kwon, J. H., ... Bruera, E. (2013). Frequency, Outcome, and Predictors of Success Within 6 Weeks of an Opioid Rotation Among Outpatients with Cancer Receiving Strong Opioids. *The Oncologist*, 18(2), 212–220. <http://doi.org/10.1634/theoncologist.2012-0269>
- Ridruejo, E., Cacchione, R., Villamil, A. G., Marciano, S., Gadano, A. C., & Mandó, O. G. (2007). Imatinib-induced fatal acute liver failure. *World Journal of Gastroenterology*. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov.secure.sci->

- hub.cc/pmc/articles/PMC4611306/pdf/WJG-13-6608.pdf
- Riemsma, R., Forbes, C., Harker, J., Worthy, G., Misso, K., Schäfer, M., ... Stürzebecher, S. (2011). Systematic review of tapentadol in chronic severe pain. *Current Medical Research and Opinion*, 27(10), 1907–1930. <http://doi.org/10.1185/03007995.2011.611494>
- Ripamonti, C. I., Santini, D., Maranzano, E., Berti, M., & Roila, F. (2012). Management of cancer pain: ESMO clinical practice guidelines. *Annals of Oncology*, 23(SUPPL. 7). <http://doi.org/10.1093/annonc/mds233>
- Rodriguez, R. F., Bravo, L. E., Castro, F., Montoya, O., Castillo, J. M., Castillo, M. P., ... Rodriguez, M. F. (2007). Incidence of Weak Opioids Adverse Events in the Management of Cancer Pain: A Double-Blind Comparative Trial. *Journal of Palliative Medicine*, 10(1), 56–60. <http://doi.org/10.1089/jpm.2006.0117>
- Rostom, A., Muir, K., Dubé, C., Jolicoeur, E., Boucher, M., Joyce, J., ... Wells, G. W. (2007). Gastrointestinal Safety of Cyclooxygenase-2 Inhibitors: A Cochrane Collaboration Systematic Review. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 5(7), 818–828.e5. <http://doi.org/10.1016/j.cgh.2007.03.011>
- Routhier, D. D., Katz, K. D., & Brooks, D. E. (2007). QTc Prolongation and Torsades de Pointes Associated with Methadone Therapy. *The Journal of Emergency Medicine*, 32(3), 275–278. <http://doi.org/10.1016/j.jemermed.2006.07.027>
- Schmidt, B. L., Hamamoto, D. T., Simone, D. A., & Wilcox, G. L. (2010). Mechanism of cancer pain. *Molecular Interventions*, 10(3), 164–78. <http://doi.org/10.1124/mi.10.3.7>
- Schug, S. A., & Chandrasena, C. (2015). Pain management of the cancer patient. *Expert Opin. Pharmacother*, 16(1), 5–15. <http://doi.org/10.1517/14656566.2015.980723>
- Shute, C. (2013). The Challenges of Cancer Pain Assessment and Management, 82(October 2012), 40–42.
- Sima, L., Fang, W. X., Wu, X. M., & Li, F. (2012). Efficacy of oxycodone/paracetamol for patients with bone-cancer pain: a multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 37(1), 27–31. <http://doi.org/10.1111/j.1365-2710.2010.01239.x>
- Skorga, P., & Young, C. F. (2014). Transdermal Fentanyl for Cancer Pain. *Clinical Nurse Specialist*, 28(5), 264–265. <http://doi.org/10.1097/NUR.0000000000000067>
- Swarm, R., Pickar Abernethy, A., Anghelescu, D. L., Benedetti, C., Blinderman, C. D., Boston, B., ... Weinstein, S. M. (2010). Clinical Practice Guidelines in Oncology

- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology on Adult Cancer Pain. *JNCCN—Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 88(9), 1046–1086.
- Tassinari, D., Drudi, F., Rosati, M., & Maltoni, M. (2011). Transdermal opioids as front line treatment of moderate to severe cancer pain: a systemic review. *Palliative Medicine*, 25(5), 478–487. <http://doi.org/10.1177/0269216311404274>
- Thompson, A. R., & Ray, J. B. (2003). The Importance of Opioid Tolerance: A Therapeutic Paradox.
- Tran, T. N., Ray, G. T., Horberg, M. A., Yawn, B. P., Castillo, A. L., Saddier, P., & Habel, L. A. (2014). Complications of herpes zoster in cancer patients. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 46(7), 528–532. <http://doi.org/10.3109/00365548.2014.901554>
- Vadalouca, A., Moka, E., Argyra, E., Sikioti, P., & Siafaka, I. (2008). Opioid rotation in patients with cancer: A review of the current literature.
- van den Beuken-van Everdingen, M., de Rijke, J., Kessels, A., Schouten, H., van Kleef, M., & Patijn, J. (2007). Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Annals of Oncology*, 18(9), 1437–1449. <http://doi.org/10.1093/annonc/mdm056>
- van Dorp, E., Yassen, A., Sarton, E., Romberg, R., Olofsen, E., Teppema, L., ... Dahan, A. (2006). Naloxone reversal of buprenorphine-induced respiratory depression. *Anesthesiology*, 105(1), 51–57. <http://doi.org/10.1097/00000542-200607000-00012>
- Vander, A., Sherman, J., & Luciano, D. (2001). *Human Physiology* (eigth edii).
- Vardy, J., & Agar, M. (2014). Nonopioid drugs in the treatment of cancer pain. *Journal of Clinical Oncology*, 32(16), 1677–1690. <http://doi.org/10.1200/JCO.2013.52.8356>
- Vargas-Schaffer, G. (2010). Is the WHO analgesic ladder still valid? Twenty-four years of experience. *Canadian Family Physician Medecin de Famille Canadien*, 56(6), 514–517, e202–e205. <http://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2014.04.008>
- Visovsky, C., Collins, M., Abbott, L., Aschenbrenner, J., & Hart, C. (2007). Putting Evidence Into Practice®: Evidence-Based Interventions for Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Clinical Journal of Oncology Nursing*, 11(6), 901–913. <http://doi.org/10.1188/07.CJON.901-913>
- Vissers, K. C. P., Besse, K., Hans, G., Devulder, J., & Morlion, B. (2010). Opioid

- Rotation in the Management of Chronic Pain: Where Is the Evidence? *Pain Practice*, 10(2), 85–93. <http://doi.org/10.1111/j.1533-2500.2009.00335.x>
- Walsh, D., & Tropiano, P. S. (2002). Long-term rectal administration of high-dose sustained-release morphine tablets. *Supportive Care in Cancer*, 10(8), 653–655. <http://doi.org/10.1007/s00520-002-0357-0>
- Wang, X.-M., Hamza, M., Wu, T.-X., & Dionne, R. A. (2009). Upregulation of IL-6, IL-8 and CCL2 gene expression after acute inflammation: Correlation to clinical pain. *Pain*, 142(3), 275–283. <http://doi.org/10.1016/j.pain.2009.02.001>
- WHO. (1996). *Cancer pain relief - with a guide to opioid availability* (second edition). Geneva.
- Wilcock, A., Jacob, J. K., Charlesworth, S., Harris, E., Gibbs, M., & Allsop, H. (2006). Drugs given by a syringe driver: a prospective multicentre survey of palliative care services in the UK. *Palliative Medicine*, 20(7), 661–664. <http://doi.org/10.1177/0269216306070755>
- Xu, L., Stevens, J., Hilton, M. B., Seaman, S., Conrads, T. P., Veenstra, T. D., ... St. Croix, B. (2014). COX-2 Inhibition Potentiates Antiangiogenic Cancer Therapy and Prevents Metastasis in Preclinical Models. *Science Translational Medicine*, 6(242), 242ra84–242ra84. <http://doi.org/10.1126/scitranslmed.3008455>
- Zech, D. F. J., Grond, S., Lynch, J., Hertel, D., & Lehmann, K. A. (1995). Validation of World Health Organization Guidelines for cancer pain relief: A 10-year prospective study. *Pain*, 63(1), 65–76. [http://doi.org/10.1016/0304-3959\(95\)00017-M](http://doi.org/10.1016/0304-3959(95)00017-M)
- Zeppetella, G. (2013). Evidence-based treatment of cancer-related breakthrough pain with opioids. *JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 11(SUPPL.1), 37–43.
- Zeppetella, G., & Ribeiro, M. D. C. (2015). Opioids for the management of breakthrough (episodic) pain in cancer patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews (Online)*, (10), CD004311. <http://doi.org/10.1002/14651858.CD004311.pub2>